РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 655 604**(13) **C2**

(51) МПК
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
***C07D 471/04** (2006.01); **C07D 487/04** (2006.01); **A61K 31/4375** (2006.01); **A61K 31/4427** (2006.01); **A61K 31/4985** (2006.01); **A61K 31/501** (2006.01); **A61K 31/5377** (2006.01)*

(21)(22) Заявка: **2015127995, 14.01.2014**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.01.2014

Дата регистрации:
29.05.2018

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
11.01.2013 JP 2013-003832

(43) Дата публикации заявки: **21.02.2017** Бюл. № **6**

(45) Опубликовано: **29.05.2018** Бюл. № **16**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **11.08.2015**

(86) Заявка PCT:
JP 2014/050873 (14.01.2014)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2014/109414 (17.07.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ФУРУЯМА Хидетомо (JP),
КУРИХАРА Хидеки (JP),
ТЕРАО Такахиро (JP),
НАКАГАВА Дайсуке (JP),
ТАНАБЕ Синтаро (JP),
КАТО Такаюки (JP),
ЯМАМОТО Масахико (JP),
СЕКИНЕ Синитиро (JP),
МАСИКО Томоюки (JP),
ИНУКИ Синсуке (JP),
УЕДА Сатоси (JP)

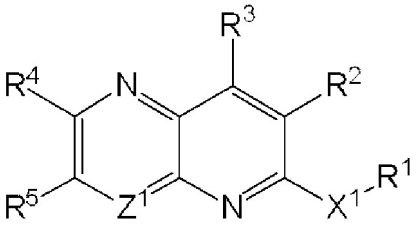
(73) Патентообладатель(и):
ФУДЖИФИЛМ КОРПОРЭЙШН (JP)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 9917759 A2, 15.04.1999. WO 2009155156 A1, 23.12.2009. WO 2011064250 A1, 03.06.2011. RU 2008123219 A, 20.12.2009.**

(54) АЗОТСОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ИЛИ ЕГО СОЛЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к азотсодержащему гетероциклическому соединению, представленному следующей формулой [1], или к его фармацевтически приемлемым солям:



[1]

в которой Z^1 представляет собой N или CR^6; X^1 представляет собой NR^9 или S; R^2 представляет

RU 2655604 C2

RU 2655604 C2

собой атом водорода или атом галогена; R^3 представляет собой атом водорода или атом галогена; R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу или C_{1-6}алкоксигруппу; значения остальных заместителей указаны в формуле изобретения. Изобретение также относится к азотсодержащему гетероциклическому соединению формулы [1a], к средству для лечения заболевания, при котором ингибирование PI3K и/или ERK является эффективным, к ингибитору PI3K и/или ERK и к индивидуальным азотсодержащим гетероциклическим соединениям. Технический результат: получены новые соединения, обладающие ингибиторной активностью в отношении PI3K и/или ERK. 5 н. и 14 з.п. ф-лы, 10 табл., 955 пр.

RU 2655604 C2

RU 2655604 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 655 604**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 471/04 *(2006.01);* ***C07D 487/04*** *(2006.01);* ***A61K 31/4375*** *(2006.01);* ***A61K 31/4427*** *(2006.01);* ***A61K 31/4985*** *(2006.01);* ***A61K 31/501*** *(2006.01);* ***A61K 31/5377*** *(2006.01)*

(21)(22) Application: **2015127995, 14.01.2014**

(24) Effective date for property rights:
14.01.2014

Registration date:
29.05.2018

Priority:
(30) Convention priority:
11.01.2013 JP 2013-003832

(43) Application published: **21.02.2017** Bull. № **6**

(45) Date of publication: **29.05.2018** Bull. № **16**

(85) Commencement of national phase: **11.08.2015**

(86) PCT application:
JP 2014/050873 (14.01.2014)

(87) PCT publication:
WO 2014/109414 (17.07.2014)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
FURUYAMA Khidetomo (JP),
KURIKHARA Khideki (JP),
TERAO Takakhiro (JP),
NAKAGAVA Dajsuke (JP),
TANABE Sintaro (JP),
KATO Takayuki (JP),
YAMAMOTO Masakhiko (JP),
SEKINE Sinitiro (JP),
MASIKO Tomoyuki (JP),
INUKI Sinsuke (JP),
UEDA Satosi (JP)

(73) Proprietor(s):
FUDZHIFILM KORPOREJSHN (JP)

RU 2655604 C2

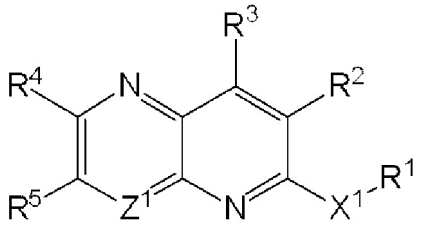
RU 2655604 C2

(54) NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND OR SALT THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a nitrogen-containing heterocyclic compound represented by the following formula [1] or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



[1]

where Z^1 is N or CR^6; X^1 is NR^9 or S; R^2 is a hydrogen or a halogen atom; R^3 represents a hydrogen atom or a halogen atom; R^4 represents a hydrogen atom, a halogen atom, an amino group or a C_{1-6}alkoxy group; the values of the remaining substituents are indicated in the claims. Invention also relates to a nitrogen-containing heterocyclic compound of the formula [1a], to a remedy for a disease treatment in which inhibition of PI3K and / or ERK is effective, to a PI3K and / or ERK inhibitor and to individual nitrogen-containing heterocyclic compounds.

EFFECT: technical result: new compounds having

inhibitory activity against PI3K and / or ERK were obtained.

19 cl, 10 tbl, 995 ex

RU 2655604 C2

RU 2655604 C2

2420-525394RU/040

АЗОТ-СОДЕРЖАЩЕЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ ИЛИ ЕГО СОЛЬ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001] Настоящее изобретение относится к азот-содержащему гетероциклическому соединению или его соли.

Уровень техники

[0002] Путь PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа)-AKT (протеинкиназа B) является важным путем сигнальной трансдукции, который играет центральную роль для роста клеток, пролиферации, дифференцировки, инвазии, миграции, апоптоза, метаболизма глюкозы или тому подобное. Известно, что путь PI3K-AKT постоянно активирован при множестве злокачественных опухолей (Nature Reviews Drug Discovery, Vol. 8, No. 8, pp. 627-644, 2009) за счет активации рецептора на последних стадиях пути PI3K-AKT или за счет мутации, повреждения или увеличения количества молекул, составляющих путь PI3K-AKT.

Сообщалось, что путь PI3K-AKT участвует не только в злокачественных опухолях, но и при других заболеваниях, например, при пролиферативном заболевании клеток, аллергическом заболевании, аутоиммунном заболевании, нейродегенеративном заболевании, заболевании органов кровообращения, воспалительном заболевании, эндокринном расстройстве, нарушении обмена веществ или инфекции (Biochimica et Biophysica Acta Vol. 1784, No. 1, pp. 159-185, 2008).

Таким образом, можно предположить, что регулирование пути PI3K-AKT является эффективным для лечения различных заболеваний.

Кроме того, путь Ras-Raf-MEK (MAP-киназа)-ERK (внеклеточная киназа, регулируемая сильным путем) расположен до участия различных рецепторов и играет важную роль в физиологических функциях клеток, например, при пролиферации клеток, апоптозе или дифференцировки клеток (ChemMedChem Vol. 6, No. 1, pp. 38-48, 2011).

Примеры заболеваний, в которые вовлечен путь Ras-Raf-MEK-ERK, включают злокачественные новообразования, аллергическое нарушение, аутоиммунное заболевание, нейтродегенеративное заболевание и заболевание органов кровообращения.

Следовательно, можно предположить, что регулирование пути Ras-Raf-MEK-ERK является эффективным для лечения различных заболеваний.

Сообщалось, что пути PI3K-AKT и Ras-Raf-MEK-ERK комплементарно функционируют в отношении пролиферации клеток, и регуляция обоих путей одновременно является эффективной для лечения злокачественных опухолей (Cancer Biology & Therapy Vol. 7, No. 2, pp. 307-315, 2008 и Nature medicine, Vol. 14, No. 12, pp. 1351-1356, 2008).

Так как путь PI3K-AKT и путь Ras-Raf-MEK-ERK крайне важны, то для лечения заболеваний были разработаны ингибиторы пути PI3K-AKT или ингибиторы пути Ras-Raf-MEK-ERK. Тем не менее, их количество, которое стало коммерчески доступным, очень мало (Pamphlet of International Publication No. WO2011/064250). Кроме того, что касается соединений, которые непосредственно и одновременно ингибируют оба сигнальных пути, то до сих пор существует лишь несколько сообщений (Japanese National-Phase Publication (JP-A) No. 2009-515854).

[0003] С другой стороны, известны производные 1,5-нафтиридина, имеющие структуру мочевины в молекуле, которые ингибируют AurolaB, путь Ras-Raf-MEK-ERK и Erk2 (публикация международной заявки WO2011/064250).

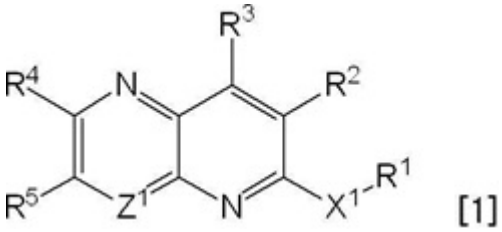
Сущность изобретения

Техническая проблема

[0004] Желательным является соединение или фармацевтическая композиция, имеющая превосходную ингибиторную активность в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK.

Решение проблемы

[0005] При таких обстоятельствах авторы настоящего изобретения провели обширные исследования. В результате они обнаружили, что азот-содержащее гетероциклическое соединение, представленное следующей формулой [1], или его соль обладают отличной ингибирующей активностью в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK, и было создано настоящее изобретение.



[1]

(В формуле:

Z^1 представляет собой N или CR^6;

R^6 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена, арилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероарилоксигруппу, которая может быть замещена, гетероарилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или NR^7R^8;

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или аминозащитную группу;

X^1 представляет собой NR^9, O, S или $CR^{10}R^{11}$;

R^9 представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, или аминозащитную группу;

каждый R^{10} и R^{11} независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена;

R^1 представляет собой моноциклическую азот-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, моноциклическую азот- и кислород-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, моноциклическую азот- и серо-

содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, бициклическую азот-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, бициклическую азот- и кислород-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, или бициклическую азот- и серо-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена;

R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена;

R^3 представляет собой атом водорода или атом галогена;

R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, которая может быть защищена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, или C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена;

R^5 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена, арилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероарилоксигруппу, которая может быть замещена, гетероарилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12}R^{13}$;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или аминозащитную группу; и

где, в случае, если Z^1 представляет собой N и R^4 представляет собой атом водорода, R^5 представляет собой атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена, арилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероарилоксигруппу, которая может быть замещена, гетероарилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12}R^{13}$, и

R^{12} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или аминозащитную группу, и

R^{13} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена.)

[0006] В еще одном аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению, в частности, к фармацевтической композиции для лечения заболевания, в которое вовлечен PI3K и/или ERK, содержащей азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению, и к фармацевтической композиции для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественного новообразования, пролиферативного заболевания клеток, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, метаболического расстройства и инфекции, содержащей азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению.

[0007] В еще одном аспекте изобретение относится к средству для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественного новообразования, пролиферативного заболевания клеток, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, метаболического расстройства и инфекции, содержащему азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению.

[0008] В еще одном аспекте изобретение относится к ингибитору PI3K и/или ERK, содержащему азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению.

[0009] В еще одном аспекте изобретение относится к пролекарству азот-содержащего гетероциклического соединения или его соли по изобретению.

[0010] В еще одном аспекте изобретение относится к применению азот-содержащего гетероциклического соединения или его соли по изобретению для получения фармацевтической композиции по изобретению; к способу лечения заболевания, в которое вовлечен PI3K и/или ERK, к способу, включающему введение терапевтически эффективного количества азот-содержащего гетероциклического соединения или его соли по изобретению млекопитающему, в том числе человеку; и к способу лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественного новообразования, пролиферативного заболевания клеток, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, метаболического расстройства и инфекции, к способу, включающему введение терапевтически эффективного количества азот-содержащего гетероциклического соединения или его соли по изобретению млекопитающему, в том числе человеку.

[0011] Таким образом, изобретение представляет собой следующее.

(1) Азот-содержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой [1]

или его соль.

(2) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по (1), в котором R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, которая может быть защищена, или C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена.

(3) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по (1) или (2), в котором Z^1 представляет собой CR^6 (в формуле R^6 имеет то же значение, как определено выше).

(4) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(3), в котором R^2 представляет собой атом водорода.

(5) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(4), в котором R^3 представляет собой атом водорода.

(6) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(5), в котором X^1 представляет собой NR^{9a} (в формуле R^{9a} представляет собой атом водорода или аминозащитную группу) или S.

(7) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(6), в котором R^1 представляет собой пиразолильную группу, которая может быть замещена, имидазолильную группу, которая может быть замещена, триазолильную группу, которая может быть замещена, тиазолильную группу, которая может быть замещена, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена, пиридильную группу, которая может быть замещена, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена.

(8) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(6), в котором R^1 представляет собой пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, триазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1.

(9) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(6), в котором R^1 представляет собой пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, триазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями,

выбранными из заместительной группы α_1, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1.

(10) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(9), в котором: R^5 представляет собой атом водорода или атом галогена; и Z^1 представляет собой CR^{6a} (в формуле R^{6a} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или NHR^{8a} (в формуле R^{8a} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена)).

(11) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(9), в котором: R^5 представляет собой атом водорода или атом галогена; и Z^1 представляет собой CR^{6b} (в формуле R^{6b} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или NHR^{8b} (в формуле R^{8b} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2)).

(12) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(9), в котором: R^5 представляет собой атом водорода или атом галогена; и Z^1 представляет собой CR^{6c} (в формуле R^{6c} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиразинильную группу, которая может быть замещена

одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, морфолинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или NHR^{8c} (в формуле R^{8c} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2)).

(13) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1), (2), или (4)-(9), в котором Z^1 представляет собой N или CR^{6d} (в формуле R^{6d} представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, или NHR^{8d} (в формуле R^{8d} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена)); и R^5 представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12a}R^{13a}$ (в формуле R^{12a} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена; и R^{13a} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена).

(14) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1), (2), или (4)-(9), в котором: Z^1 представляет собой N или CH; и R^5 представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или $NR^{12b}R^{13b}$ (в формуле R^{12b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу; и R^{13b} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями,

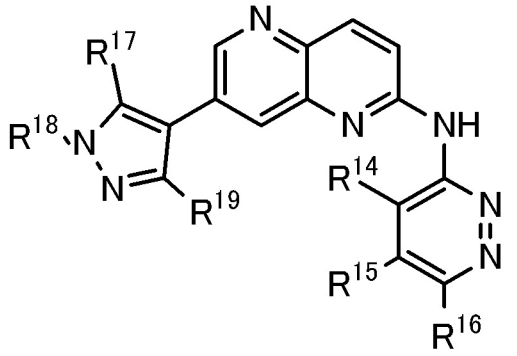
выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3).

(15) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1), (2), или (4)-(9), в котором: Z^1 представляет собой N или CH; и R^5 представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или $NR^{12b}R^{13c}$ (в формуле R^{12b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу; и R^{13c} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3).

(16) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1), (2), или (4)-(9), в котором: Z^1 представляет собой N или CH; и R^5 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, азетидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными

из заместительной группы α_3, морфолинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гомопиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или $NR^{12b}R^{13d}$ (в формуле R^{13d} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или тетрагидропиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3; и R^{12b} имеет то же значение, как определено выше).

(17) Азот-содержащее гетероциклическое соединение, представленное формулой [1a], или его соль.



[1a]

(В формуле каждый R^{14}, R^{15} и R^{16} независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, аминогруппу, которая может быть защищена, карбоксильную группу, которая может быть защищена, цианогруппу, карбамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, сульфамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена

одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{3-8} циклоалкоксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арилоксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арилтиогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкиламиногруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, ацильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1; и каждый R^{17}, R^{18}, и R^{19} независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, аминогруппу, которая может быть защищена, аминогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы E_3, карбоксильную группу, которая может быть защищена, цианогруппу, карбамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, сульфамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арилоксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арилтиогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкиламиногруппу,

которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арилсульфонильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, ацильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, или гетероциклилоксигруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3.)

(18) Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по (17), в котором каждый R^{14} и R^{16} представляет собой атом водорода, и R^{17} представляет собой атом водорода.

(19) Фармацевтическая композиция, содержащая азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(18).

(20) Средство для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из злокачественного новообразования, пролиферативного заболевания клеток, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, метаболического расстройства и инфекции, где средство содержит азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(18).

(21) PI3K- и/или ERK-ингибитор, содержащий азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из (1)-(18).

[0012] Кроме того, изобретение относится к следующему (a)-(d).

(a) Соединение, представленное формулой [1] или формулой [1a], как определено выше, или его соль, для применения в качестве лекарственного средства.

(b) Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое аддитивное средство с соединением, представленным формулой [1] или формулой [1a] или его соль.

(c) Применение соединения, представленного формулой [1] или формулой [1a], или его соли для получения лекарственного средства для применения в лечении заболевания или состояния, в которые вовлечены PI3K и/или ERK, предпочтительно, для применения в лечении злокачественного новообразования, пролиферативного заболевания клеток, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, метаболического расстройства и инфекции.

(d) Способ применения для лечения заболевания, связанного с PI3K и/или ERK, предпочтительно для применения в лечении злокачественного новообразования, пролиферативного заболевания клеток, аллергического заболевания, аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, метаболического

расстройства и инфекции, который включает стадию введения терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой [1] или формулой [1a], или его соли индивиду (млекопитающему, в том числе человеку), который нуждается в таком лечении.

Эффект изобретения

[0013] Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению обладает превосходной ингибиторной активность в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK, и может использоваться для лечения, например, профилактики или лечения, заболевания, такого как злокачественное новообразование, пролиферативное заболевание клеток, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание, заболевание органов кровообращения, воспалительное заболевание, эндокринное заболевание, метаболическое расстройство и инфекция, и, в частности, может использоваться для лечения, например, профилактики или лечения, злокачественного новообразования.

Кроме того, ингибитор PI3K и/или ERK по изобретению обладает ингибиторной активностью в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK, и может использоваться для лечения, например, профилактики или лечения, заболевания, такого как злокачественное новообразование, пролиферативное заболевание клеток, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание, заболевание органов кровообращения, воспалительное заболевание, эндокринное заболевание, метаболическое расстройство или инфекция, и, в частности, может использоваться для лечения, например, профилактики или лечения, злокачественного новообразования.

Описание вариантов осуществления

[0014] В настоящем описании "A и/или B" означает "A и B, или A или B".

Здесь и далее изобретение будет подробно описано.

В описании каждый термин имеет следующее значение, если не указано иного.

[0015] "Атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода.

[0016] C_{1-6} алкильная группа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкильную группу, такую как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изопропильная группа, бутильная группа, втор-бутильная группа, изобутильная группа, трет-бутильная группа, пентильная группа, изопентильная группа или гексильная группа.

C_{2-6} алкенильная группа означает линейную или разветвленную C_{2-6} алкенильную группу, такую как винильная группа, аллильная группа, пропенильная группа, изопропенильная группа, бутенильная группа, изобутенильная группа, 1,3-бутадиенильная группа, пентенильная группа или гексильная группа.

C_{2-6} алкильная группа означает линейную или разветвленную C_{2-6} алкинильную группу, такую как этинильная группа, пропинильная группа, бутинильная группа, пентинильная группа или гексинильная группа.

C_{3-8} циклоалкильная группа означает моноциклическую C_{3-8} циклоалкильную группу, такую как циклопропильная группа, циклобутильная группа, циклопентильная группа или циклогексильная группа или C_{4-8} перекрестно-связанную циклическую углеводородную кольцевую группу, такую как бицикло[2.1.0]пентильная группа, бицикло[2.2.0]гексильная группа или бицикло[3.2.1]октильная группа.

[0017] Конденсированная полициклическая углеводородная кольцевая группа означает от би- до тетра-циклическую углеводородную кольцевую группу, такую как

нафтильная группа, антрильная группа, фенантрильная группа, пиренильная группа, флуоренильная группа, инденильная группа или аценафтиленильная группа.

Частично-насыщенная конденсированная полициклическая углеводородная кольцевая группа представляет собой конденсированную полициклическую углеводородную кольцевую группу, которая частично гидрогенизирована, и означает инданильную группу, аценафтенильную группу или тому подобное.

Арильная группа означает фенильную группу, конденсированную углеводородную кольцевую группу или частично насыщенную конденсированную полициклическую углеводородную кольцевую группу.

C_{1-6} алкильная группа означает C_{1-6} алкильную группу, такую как бензильная группа, дифенилметильная группа, тритильная группа, фенэтильную группу или нафтилметильную группу.

[0018] C_{1-6} алкиленовая группа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкиленовую группу, такую как метиленовая группа, этиленовая группа, пропиленовая группа, бутиленовая группа или гексиленовая группа.

[0019] C_{1-6} алкоксигруппа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкилоксигруппу, такую как метоксигруппа, этоксигруппа, пропилоксигруппа, изопропилоксигруппа, бутоксигруппа, изобутоксигруппа, втор-бутоксигруппа, трет-бутоксигруппа, пентилоксигруппа или гексилоксигруппа.

C_{3-8} циклоалкоксигруппа означает C_{3-8} циклоалкилоксигруппу, такую как циклопропилоксигруппа, циклобутилоксигруппа, циклопентилоксигруппа или циклогексилоксигруппа.

C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкильная группа означает C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкильную группу, такую как метоксиметильная группа или 1-этоксиэтильная группа.

Арилоксигруппа означает фенилоксигруппу, нафтилоксигруппу, инданилоксигруппу или инденилоксигруппу.

[0020] C_{1-6} алкилтиогруппа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкилтиогруппу, такую как метилтиогруппа, этилтиогруппа, пропилтиогруппа, изопропилтиогруппа, бутилтиогруппа, изобутилтиогруппа, втор-бутилтиогруппа, трет-бутилтиогруппа, пентилтиогруппа или гексилтиогруппа.

Арилтиогруппа означает фенилтиогруппу, нафтилтиогруппу, инданилтиогруппу или инденилтиогруппу.

C_{1-6} алкилсульфонильная группа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкилсульфонильную группу, такую как метилсульфонильная группа, этилсульфонильная группа, пропилсульфонильная группа, изопропилсульфонильная группа, бутилсульфонильная группа, изобутилсульфонильная группа, втор-бутилсульфонильная группа, трет-бутилсульфонильная группа, пентилсульфонильная группа или гексилсульфонильная группа.

Арилсульфонильная группа означает бензолсульфонильную группу, р-толуолсульфонильную группу, нафтилсульфонильную группу, инданилсульфонильную группу или инденилсульфонильную группу.

C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппа означает C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу, такую как метилсульфонилоксигруппа или этилсульфонилоксигруппа.

Арилсульфонилоксигруппа означает бензолсульфонилоксигруппу или р-толуолсульфонилоксигруппу.

[0021] C_{2-6} алканоильная группа означает линейную или разветвленную C_{2-6}

алканоильную группу, такую как ацетильная группа, пропионильная группа, валерильная группа, изовалерильная группа или пивалоильная группа.

Ароильная группа означает бензоильную группу или нафтоильную группу.

Гетероциклическая карбонильная группа означает никотиноильную группу, теноильную группу, пирролидинокарбонильную группу или фуроильную группу.

(α-Замещенная)аминоацетильная группа означает (α-замещенная) аминоацетильная группа, в которой N-конец может быть защищен, получен из аминокислоты (глицин, аланин, валин, лейцин, изолейцин, серин, треонин, цистеин, метионин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, аспарагин, глутамин, аргинин, лизин, гистидин, гидроксилизин, фенилаланин, тирозин, триптофан, пролин или гидроксипролин).

Ацильная группа означает формильную группу, сукцинильную группу, глутарильную группу, малеоильную группу, фталоильную группу, C_{2-6} алканоильную группу, ароильную группу, гетероциклическую карбонильную группу или (α-замещенная) аминоацетильную группу.

[0022] C_{1-6} алкоксикарбонильная группа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкилоксикарбонильную группу, такую как метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа, изопропилоксикарбонильная группа, трет-бутоксикарбонильная группа или 1,1-диметилпропоксикарбонильная группа.

Арилоксигруппукарбонильная группа означает фенилоксикарбонильную группу или нафтилоксикарбонильную группу.

Ар C_{1-6} алкоксикарбонильная группа означает ар C_{1-6} алкилоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа или фенэтилоксикарбонильная группа.

[0023] C_{1-6} алкиламиногруппа означает линейную или разветвленную C_{1-6} алкиламиногруппу, такую как метиламиногруппа, этиламиногруппа, пропиламиногруппа, изопропиламиногруппа, бутиламиногруппа, втор-бутиламиногруппа, трет-бутиламиногруппа, пентиламиногруппа или гексиламиногруппа.

Ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа означает линейную или разветвленную ди(C_{1-6} алкил) аминогруппу, такую как диметиламиногруппа, диэтиламиногруппа, дипропиламиногруппа, диизопропиламиногруппа, дибутиламиногруппа, ди(трет-бутил) аминогруппа, дипентиламиногруппа, дигексиламиногруппа, (этил)(метил)аминогруппа, (метил)(пропил)аминогруппа, (этил)(пропил)аминогруппа или (этил)(изопропил) аминогруппа.

[0024] Азот-содержащая гетероциклильная группа означает гетероциклильную группу, в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом азота, не имеет ароматических свойств, и его примеры включают азетидинильную группу, пирролидинильную группу, пиперидинильную группу, гомопиперидинильную группу, октагидроазоцинильную группу, имидазолидинильную группу, пиразолидинильную группу, пиперазинильную группу и гомопиперазинильную группу. Гетероциклильная группа может дополнительно быть конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Кислород-содержащая гетероциклическая группа означает тетрагидрофуранильную группу, тетрагидропиранильную группу, оксетанильную группу, 1,3-диоксанильную группу или тому подобное. Гетероциклильная группа может дополнительно быть конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Серо-содержащая гетероциклическая группа означает тетрагидротиенильную группу, тетрагидротиопиранильную группу или тому подобное. Эта гетероциклильная группа включает группу, в которой атом серы является окисленным, и группа может быть дополнительно конденсирована конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Азот- и кислород-содержащая гетероциклическая группа означает мофолинильную группу, 1,4-оксазепанильную группу или тому подобное. Эта гетероциклильная группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Азот- и серо-содержащая гетероциклическая группа означает тиоморфолинил или тому подобное. Эта гетероциклильная группа включает группу, в которой атом серы является окисленным, и группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Гетеро, перекрестно-связанная кольцевая группа означает гетеро, перекрестно-связанную кольцевую группу, включающую по меньшей мере один гетероатом (например, атом кислорода, атом азота или атом серы), и ее примеры включают 3-аза-6-оксабицикло[3.1.1]гептильную группу, 3-аза-8-оксабицикло[3.2.1]октильную группу и 8-аза-3-оксабицикло[3.2.1]октильную группу.

Гетероспирокольцевая группа означает гетероспирокольцевую группу, включающую по меньшей мере один гетероатом (например, атом кислорода, атом азота или атом серы), и его примеры включают 2-азаспиро[3.3]гептильную группу, 2-оксаспиро[3.3] гептильную группу, 6-аза-2-оксаспиро[3.3]гептильную группу, 1-азаспиро[4.5]децильную группу и 1-оксаспиро[4.5]децильную группу.

Гетероциклильная группа означает азот-содержащую гетероциклильную группу, кислород-содержащую гетероциклильную группу, серо-содержащую гетероциклильную группу, азот- и кислород-содержащую гетероциклильную группу, азот- и серо-содержащую гетероциклильную группу, гетеро, перекрестно-связанную кольцевую группу или гетероспирокольцевую группу.

[0025] Гетероциклильная оксигруппа означает группу, в которой оксигруппа присоединена к гетероциклильной группе, и ее примеры включают азетидинилоксигруппу, оксетанилоксигруппу, пирролидинилоксигруппу, пиперидинилоксигруппу и тетрагидропиранилоксигруппу.

[0026] Моноциклическая, азот-содержащая гетероарильная группа означает гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом азота, обладает ароматическими свойствами, и ее примеры включают пирролинильную группу, пирролильную группу, тетрагидропиридильную группу, пиридильную группу, имидазолинильную группу, имидазолильную группу, пиразолинильную группу, пиразолильную группу, пиразинильную группу, пиридазинильную группу, пиримидинильную группу, триазолильную группу и тетразолильную группу. Эта гетероарильная группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Моноциклическая, кислород-содержащая гетероарильная группа означает гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом кислорода, обладает ароматическими свойствами, и его примеры включают фуранильную группу и пиранильную группу. Эта гетероарильная группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Моноциклическая, серо-содержащая гетероарильная группа означает гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом серы обладает ароматическими свойствами, и его примеры включают тиенильную группу. Эта гетероарильная группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Моноциклическая, азот- и кислород-содержащая гетероарильная группа означает оксазолильную группу, изоксазолильную группу, оксадиазолильную группу или тому подобное. Эта гетероарильная группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

Моноциклическая, азот- и серо-содержащая гетероарильная группа означает тиазолильную группу, изотиазолильную группу, тиадиазолильную группу или тому подобное. Эта гетероарильная группа может быть дополнительно конденсирована с еще одним ароматическим кольцом или еще одним алифатическим кольцом.

[0027] Бициклическая азот-содержащая гетероарильная группа означает бициклическую гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом азота, обладает ароматическими свойствами, и его примеры включают индолильную группу, изоиндолильную группу, бензимидазолильную группу, индазолильную группу, бензотриазолильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, тетрагидрохинолильную группу, тетрагидроизохинолильную группу, хинолизинильную группу, циннолинильную группу, фталазинильную группу, хиназолинильную группу, хиноксалинильную группу, нафтиридинильную группу, пирролопиридильную группу, имидазопиридильную группу, пиразолопиридильную группу, пиридопиразильную группу, пуринильную группу, птеридинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидрофталазинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидроциннолинильную группу, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-d]пиридазинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиридазинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,2-c]пиридазинильную группу, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-c]пиридазинильную группу, 6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиридазинильную группу, 6,7-дигидро-5H-циклопента[c]пиридазинильную группу, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-d]пиридазинильную группу, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиридазинильную группу, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,2-c]пиридазинильную группу, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-c]пиридазинильную группу и 6,7-дигидро-5H-пирроло[2,3-c]пиридазинильную группу.

Бициклическая кислород-содержащая гетероарильная группа означает бициклическую гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом кислорода, обладает ароматическими свойствами, и его примеры включают бензофуранильную группу, изобензофуранильную группу и хроменильную группу.

Бициклическая серо-содержащая гетероарильная группа означает бициклическую гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом серы, обладает ароматическими свойствами, и его примеры включают бензотиенильную группу.

Бициклическая азот- и кислород-содержащая гетероарильная группа означает бициклическую гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом азота и по меньшей мере один атом кислорода, обладает ароматическими свойствами, и его примеры включают бензоксазолильную группу, бензоизоксазолильную группу, бензоксадиазолильную

группу, дигидропиранопиридильную группу, дигидродиоксинопиридильную группу, дигидропиридооксадиенильную группу, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-d]пиридазинильную группу, 7,8-дигидро-5H-пирано[3,4-d]пиридазинильную группу, 7,8-дигидро-6H-пирано[3,2-c]пиридазинильную группу, 7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-c]пиридазинильную группу, 2,3-дигидрофуро[2,3-d]пиридазинильную группу, 5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиридазинильную группу, 6,7-дигидрофуро[3,2-c]пиридазинильную группу, 5,7-дигидрофуро[3,4-c]пиридазинильную группу и 5,6-дигидрофуро[2,3-c]пиридазинильную группу.

Бициклическая азот- и серо-содержащая гетероарильная группа означает бициклическую гетероарильную группу (которая может быть частично насыщенной), в которой кольцо, включающее по меньшей мере один атом азота и по меньшей мере один атом серы, обладает ароматическими свойствами, и ее примеры включают а бензотиазолильную группу, бензоизотиазольную группу, бензотиадиазольную группу и тиазолопиридильную группу.

[0028] Гетероарильная группа означает моноциклическую, азот-содержащую гетероарильную группу, моноциклическую, кислород-содержащую гетероарильную группу, моноциклическую, серо-содержащую гетероарильную группу, моноциклическую, азот- и кислород-содержащую гетероарильную группу, моноциклическую, азот- и серо-содержащую гетероарильную группу, бициклическую азот-содержащую гетероарильную группу, бициклическую, кислород-содержащую гетероарильную группу, бициклическую, серо-содержащую гетероарильную группу, бициклическую азот- и кислород-содержащую гетероарильную группу или бициклическую азот- и серо-содержащую гетероарильную группу.

[0029] Гетероарилоксигруппа означает группу, в которой оксигруппа присоединена к гетероарильной группе, и ее примеры включают пиридилоксигруппу, пиридазинилоксигруппу и пиримидинилоксигруппу.

[0030] Гетероарилтиогруппа означает группу, в которой тиогруппа присоединена к гетероарильной группе, и ее примеры включают пиридилтиогруппу, пиридазинилтиогруппу и пиримидинилтиогруппу.

[0031] Силильная группа означает триметилсилильную группу, триэтилсилильную группу, трибутилсилильную группу, трет-бутилдиметилсилильную группу или тому подобное.

[0032] Уходящая группа означает атом галогена, C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппу, арилсульфонилоксигруппу или тому подобное. C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппа или арилсульфонилоксигруппа может быть замещена.

[0033] Примеры гидроксильной защитной группы включают любую группу, которая может быть обычно использована в качестве защитной группы для гидроксильной группы, и ее примеры включают группы, описанные в "Protective Groups in Organic Synthesis", автор W. Greene et al., 4-ое издание, pp.16-366, 2007 (John Wiley & Sons, INC.).

Конкретные ее примеры включают C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, ар C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкильную группу, ацильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, ар C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу, силильную группу, тетрагидрофуранильную группу и тетрагидропиранильную группу. Эти группы могут иметь заместителя.

[0034] Примеры аминозащитной группы включают любую группу, которая может быть обычно использована в качестве защитной группы для аминогруппы, и ее примеры

включают группы, описанные в "Protective Groups in Organic Synthesis", автор W. Greene et al., 4-ое издание, pp. 696-926, 2007 (John Wiley & Sons, INC.).

Конкретные ее примеры включают ар C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкильную группу, ацильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, ар C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, арилоксикарбонильную группу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, арилсульфонильную группу и силильную группу. Эти группы могут иметь заместителя.

[0035] Примеры карбоксильной защитной группы включают любую группу, которая может быть обычно использована в качестве защитной группы для карбоксильной группы, и ее примеры включают группы, описанные в "Protective Groups in Organic Synthesis", автор W. Greene et al., 4-ое издание, pp. 533-646, 2007 (John Wiley & Sons, INC.).

Конкретные ее примеры включают C_{1-6} алкильную группу, C_{2-6} алкенильную группу, арильную группу, ар C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкильную группу и силильную группу. Эти группы могут иметь заместителя.

[0036] Алифатический углеводород означает пентан, гексан, циклогексан или тому подобное.

Галогенированный углеводород означает метиленхлорид, хлороформ, дихлорэтан или тому подобное.

Спирт означает метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, 2-метил-2-пропанол, этиленгликоль, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, пропиленгликоль или тому подобное.

Простой эфир означает диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, анизол, этиленгликоль диметиловый эфир, диэтиленгликоль диметиловый эфир, диэтиленгликоль диэтиловый эфир или тому подобное.

Кетон означает ацетон, 2-бутанон, 4-метил-2-пентанон или тому подобное.

Сложный эфир означает метилацетат, этилацетат, пропилацетат, бутилацетат, циклогексилацетат, амилацетат или тому подобное.

Амид означает N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон или тому подобное.

Сульфоксид означает диметилсульфоксид или тому подобное.

Карбоновая кислота означает муравьиную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту или тому подобное.

Ароматический углеводород означает бензол, толуол, ксилен или тому подобное.

[0037] Палладиевый катализатор означает металлический палладий, такой как палладий-уголь или палладий черный; неорганическую соль палладия, такую как хлорид палладия; органическую соль палладия, такую как ацетат палладия; органический комплекс палладия, такой как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II), (E)-ди(μ-ацетат)бис(о-(ди-о-толилфосфино)бензил)дипалладий (II) или трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0); полимер-иммобилизованный органический комплекс палладия, такой как бис(ацетат) трифенилфосфин палладий на полимере (II) или ди(ацетат)дициклогексилфенилфосфин палладий на полимере (II); или тому подобное. Эти варианты могут использоваться в комбинации.

[0038] Примеры лиганда включают: триалкилфосфин, такой как триметилфосфин или три-трет-бутилфосфин; трициклоалкилфосфин, такой как трициклогексилфосфин;

триарилфосфин, такой как трифенилфосфин или тритолилфосфин; триалкилфосфит, такой как триметилфосфит, триэтилфосфит или трибутилфосфит; трициклоалкилфосфит, такой как трициклогексилфосфит; триарилфосфит, такой как трифенилфосфит; соль имидазола, такая как хлорид 1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)имидазола; дикетон, такой как ацетилацетон или октафторацетил ацетон; амин, такой как триметиламин, триэтиламин, трипропиламин или триизопропиламин; и 1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил. Эти варианты могут использоваться в комбинации.

[0039] Моноциклическая, азот-содержащая гетероарильная группа, моноциклическая, азот- и кислород-содержащая гетероарильная группа, моноциклическая, азот- и серо-содержащая гетероарильная группа, бициклическая азот-содержащая гетероарильная группа, бициклическая азот- и кислород-содержащая гетероарильная группа или бициклическая азот- и серо-содержащая гетероарильная группа R^1 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1.

[0040] Предпочтительно, моноциклическая, азот-содержащая гетероарильная группа, моноциклическая, азот- и кислород-содержащая гетероарильная группа, моноциклическая, азот- и серо-содержащая гетероарильная группа, бициклическая азот-содержащая гетероарильная группа, бициклическая азот- и кислород-содержащая гетероарильная группа или бициклическая азот- и серо-содержащая гетероарильная группа R^1 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1.

[0041] C_{1-6} алкильная группа или C_{1-6} алкоксигруппа R^4 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2.

[0042] Карбамоильная группа, C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, арилоксигруппа, C_{1-6} алкилтиогруппа, арилтиогруппа, гетероарильная группа, гетероарилоксигруппа, гетероарилтиогруппа или гетероциклильная группа R^5 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3.

[0043] Предпочтительно, карбамоильная группа, C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, арилоксигруппа, C_{1-6} алкилтиогруппа, арилтиогруппа, гетероарильная группа, гетероарилоксигруппа, гетероарилтиогруппа или гетероциклильная группа R^5 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3.

[0044] C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, арилоксигруппа, C_{1-6} алкилтиогруппа, арилтиогруппа, гетероарильная группа, гетероарилоксигруппа, гетероарилтиогруппа или гетероциклильная группа R^6 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2.

[0045] C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклильная группа R^7 или R^8 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2.

[0046] C_{1-6} алкильная группа R^9 может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2.

[0047] C_{1-6} алкильная группа R^{10} или R^{11} может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2.

[0048] C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклильная группа R^{12} или R^{13} может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3.

[0049] Предпочтительно, C_{1-6} алкильная группа, C_{2-6} алкенильная группа, C_{2-6} алкинильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, гетероарильная группа или гетероциклильная группа R^{12} или R^{13} может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3.

[0050] Заместительная группа A_1: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, сульфамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{2-6} алкенильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{3-8} циклоалкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1,

ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1 и оксогруппа.

[0051] Заместительная группа B_1: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, сульфамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, арилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1 и оксогруппа.

[0052] Заместительная группа C_1: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена атомом галогена, арильная группа, которая может быть замещена атомом галогена, или C_{1-6} алкильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена атомом галогена, и оксогруппа.

[0053] Заместительная группа α_1: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, сульфамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1,

C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, арилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, C_{1-6} алкилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, арилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_1, и оксогруппа.

[0054] Заместительная группа β_1: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, арилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или

несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_1, и оксогруппа.

[0055] Заместительная группа γ_1: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена атомом галогена, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена атомом галогена, и оксогруппа.

[0056] Заместительная группа α_2: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_2, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_2, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_2, и оксогруппа.

[0057] Заместительная группа β_2: атом галогена, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_2, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_2, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_2, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_2, и гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_2.

[0058] Заместительная группа γ_2: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена атомом галогена, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена атомом галогена, и оксогруппа.

[0059] Заместительная группа A_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы E_3, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, сульфамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{2-6} алкенильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из

заместительной группы B_3, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, арилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероциклильная оксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, и оксогруппа.

[0060] Заместительная группа B_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть защищена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, арилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, арилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3,

гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, гетероарилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, гетероциклильная оксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, и оксогруппа.

[0061] Заместительная группа C_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, нитрогруппа, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, арилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, силильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, и оксогруппа.

[0062] Заместительная группа D_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, C_{1-6} алкильная группа, C_{3-8} циклоалкильная группа, арильная группа, C_{1-6} алкоксигруппа, C_{1-6} алкиламиногруппа, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, гетероарильная группа, гетероциклильная группа и оксогруппа.

[0063] Заместительная группа E_3: C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы F_3, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы F_3, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными

из заместительной группы F_3, и гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы F_3.

[0064] Заместительная группа F_3: атом галогена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, и C_{1-6} алкильная группа.

[0065] Заместительная группа α_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, арильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, арилоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, C_{1-6} алкилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, арилтиогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, арилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, ацильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, гетероциклильная оксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_3, и оксогруппа.

[0066] Заместительная группа β_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, карбамоильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, C_{3-8} циклоалкильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, арильная группа, которая

может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, C_{1-6} алкиламиногруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, C_{1-6} алкилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, арилсульфонильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, гетероарильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, гетероциклильная группа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, гетероциклильная оксигруппа, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы γ_3, и оксогруппа.

[0067] Заместительная группа γ_3: атом галогена, гидроксильная группа, которая может быть защищена, аминогруппа, которая может быть защищена, карбоксильная группа, которая может быть замещена, цианогруппа, C_{1-6} алкильная группа, которая может быть замещена атомом галогена, C_{1-6} алкоксигруппа, которая может быть замещена атомом галогена, и оксогруппа.

[0068] В качестве соединения, представленного формулой [1], следующее соединение является предпочтительным.

[0069] X^1 представляет собой NR^9 (в формуле R^9 имеет то же значение, как определено выше), O, S или $CR^{10}R^{11}$ (в формуле каждый R^{10} и R^{11} имеет то же значение, как определено выше).

X^1 предпочтительно представляет собой NR^9 (в формуле R^9 имеет то же значение, как определено выше) или S, более предпочтительно NR^{9a} (в формуле R^{9a} представляет собой атом водорода или аминозащитную группу) или S, еще более предпочтительно NR^{9a} (в формуле R^{9a} имеет то же значение, как определено выше), и наиболее предпочтительно NH.

[0070] Z^1 представляет собой N или CR^6 (в формуле R^6 имеет то же значение, как определено выше).

Z^1 предпочтительно представляет собой CR^6 (в формуле R^6 имеет то же значение, как определено выше), более предпочтительно CR^{6a} (в формуле R^{6a} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или NHR^{8a} (в формуле R^{8a} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена)), еще более предпочтительно CR^{6b} (в формуле R^{6b} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или

несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или NHR^{8b} (в формуле R^{8b} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2)), и наиболее предпочтительно CR^{6c} (в формуле R^{6c} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, морфолинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, или NHR^{8c} (в формуле R^{8c} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_2)).

[0071] В случае, если Z^1 представляет собой CR^{6a} (в формуле R^{6a} имеет то же значение, как определено выше), CR^{6b} (в формуле R^{6b} имеет то же значение, как определено выше) или CR^{6c} (в формуле R^{6c} имеет то же значение, как определено выше), R^5 предпочтительно представляет собой атом водорода или атом галогена, и более предпочтительно атом водорода.

[0072] В еще одном аспекте Z^1 предпочтительно представляет собой N или CR^{6d} (в формуле R^{6d} представляет собой атом водорода, атом галогена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, или NHR^{8d} (в формуле R^{8d} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена)), более предпочтительно N или CR^{6e} (в формуле

R^{6e} представляет собой атом водорода, атом галогена, или C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена), и еще более предпочтительно N или CH.

[0073] В случае, если Z^1 представляет собой N или CR^{6d} (в формуле R^{6d} имеет то же значение, как определено выше), N или CR^{6e} (в формуле R^{6e} имеет то же значение, как определено выше), или N или CH, R^5 предпочтительно представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12a}R^{13a}$ (в формуле R^{12a} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена; и R^{13a} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена), более предпочтительно C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или $NR^{12b}R^{13b}$ (в формуле R^{12b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу; и R^{13b} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3), еще более предпочтительно C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гетероарильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или $NR^{12b}R^{13C}$ (в формуле R^{12b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу; и R^{13c} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гетероарильную группу,

которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3), наиболее предпочтительно фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, азиридинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, морфолинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, гомопиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, или $NR^{12b}R^{13d}$ (в формуле R^{12b} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу; и R^{13d} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиразинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3, пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3,

или тетрагидропиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_3).

[0074] R^1 представляет собой моноциклическую, азот-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, моноциклическую, азот- и кислород-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, моноциклическую, азот- и серо-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, бициклическую азот-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, бициклическую азот- и кислород-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена, или бициклическую азот- и серо-содержащую гетероарильную группу, которая может быть замещена.

R^1 предпочтительно представляет собой пиразолильную группу, которая может быть замещена, имидазолильную группу, которая может быть замещена, триазолильную группу, которая может быть замещена, тиазолильную группу, которая может быть замещена, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена, пиридильную группу, которая может быть замещена, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена, более предпочтительно пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, триазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_1, еще более предпочтительно пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, триазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, пиридильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1, и наиболее предпочтительно

тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1 или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы α_1.

[0075] R^2 представляет собой атом водорода или атом галогена.

R^2 предпочтительно представляет собой атом водорода.

[0076] R^3 представляет собой атом водорода или атом галогена.

R^3 предпочтительно представляет собой атом водорода.

[0077] R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, аминогруппу, которая может быть защищена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, или C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена.

R^4 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, которая может быть защищена, или C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, более предпочтительно атом водорода или аминогруппу, которая может быть защищена, и еще более предпочтительно атом водорода.

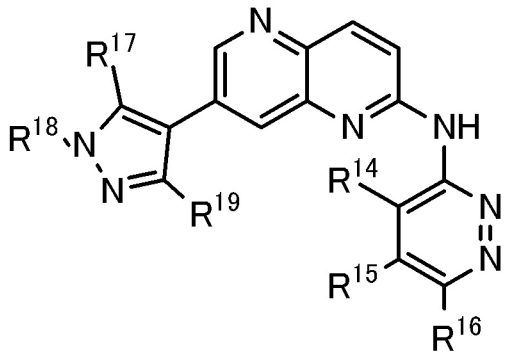
[0078] R^5 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена, арилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероарилоксигруппу, которая может быть замещена, гетероарилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12}R^{13}$ (в формуле каждый R^{12} и R^{13} имеет то же значение, как определено выше).

R^5 предпочтительно представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероарилоксигруппу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12}R^{13}$ (в формуле каждый R^{12} и R^{13} имеет то же значение, как определено выше).

[0079] В настоящем описании, в случае, если Z^1 представляет собой N, и R^4 представляет собой атом водорода, R^5 представляет собой атом галогена, гидроксильную группу, которая может быть защищена, карбамоильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6}

алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена, арилоксигруппу, которая может быть замещена, C_{1-6} алкилтиогруппу, которая может быть замещена, арилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероарилоксигруппу, которая может быть замещена, гетероарилтиогруппу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12}R^{13}$ (в формуле R^{12} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена, C_{2-6} алкинильную группу, которая может быть замещена, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или аминозащитную группу; и R^{13} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена, арильную группу, которая может быть замещена, гетероарильную группу, которая может быть замещена, или гетероциклильную группу, которая может быть замещена).

[0080] В качестве соединения, представленного формулой [1], соединение, представленное формулой [1a], является предпочтительным.



[1a]

(В формуле каждый R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} и R^{19} имеет то же значение, как определено выше.)

[0081] Более предпочтительно, каждый R^{14} и R^{16} представляет собой атом водорода, и R^{17} представляет собой атом водорода в этом соединении.

[0082] Примеры солей соединения, представленного формулой [1], включают соли основной группы, такой как аминогруппа, или кислой группы, такой как фенольная гидроксильная группа или карбоксильная группа, которые обычно известны.

Примеры солей основной группы включают соли минеральной кислоты, такой как хлористоводородная кислота, бромоводород или серная кислота, соль органической карбоновой кислоты, такой как винная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, трихлоруксусная кислота или трифторуксусная кислота, и соль сульфоновой кислоты, такой как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, мезитиленсульфоновая кислота или нафталинсульфоновая кислота.

Примеры солей кислой группы включают соль щелочного металла, такого как натрий или калий; соль щелочно-земельного металла, такого как кальция или магний; соль аммония; и соль азот-содержащего органического основания, такого как

триметиламин, триэтиламин, трибутиламин, пиридин, N,N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, диэтиламин, дициклогексиламин, прокаин, дибензиламин, N-бензил-β-фенэтиламин или N,N'-дибензилэтилендиамин.

Дополнительно, среди приведенных выше солей, предпочтительные примеры соединения, представленного формулой [1], включают фармакологически приемлемые соли.

[0083] В случае, если представлен изомер (например, таутомер, оптические изомеры или геометрический изомер) соединения, представленного формулой [1], или его соль, то изобретение включает изомер и дополнительно включает сольват, гидрат и кристаллы соединения, представленного формулой [1], различной формы, или их соль.

[0084] Дополнительно, изобретение включает пролекарство соединения, представленного формулой [1].

Пролекарство соединения, представленного формулой [1], может иметь характеристики, например, следующие.

(1) Пролекарство соединения, представленного формулой [1], может обладать превосходной ингибиторной активностью в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK, хотя это и не обязательно.

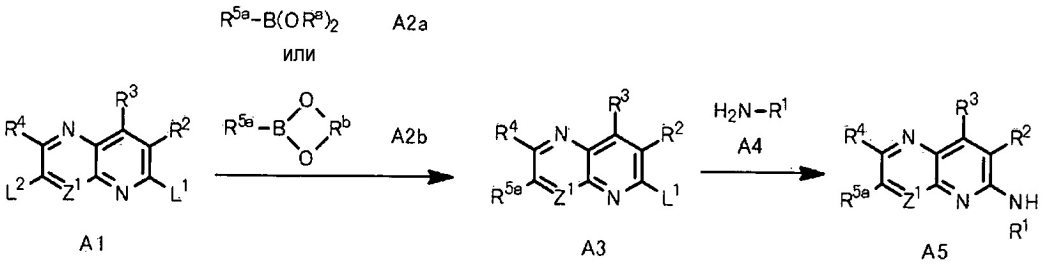
(2) Пролекарство соединения, представленного формулой [1], превращается в соединение, представленное формулой [1], путем отрыва функциональной группы, которая действует как пролекарство, с помощью фермента в организме после введения. В этом случае, соединение, представленное формулой [1], и его пролекарство могут сосуществовать в виде смеси.

(3) Ожидается, что пролекарство соединения, представленного формулой [1], например, усиливает эффективность действия лекарства, увеличивает продолжительность эффективности действия лекарства, снижает побочные эффекты, снижает токсичность и/или улучшает стабильность.

[0085] Далее будет описан способ получения соединения по изобретению.

Соединение по изобретению получают путем комбинирования известных способов, и например, оно может быть получено следующим способом получения.

[0086] [Способ получения 1]



(В формулах R^a представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена, R^b представляет собой C_{1-6} алкиленовую группу, которая может быть замещена, R^{5a} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, или гетероарильную группу, которая может быть замещена, L^1 представляет собой удаляемую группу, L^2 представляет собой удаляемую группу, и каждый R^1, R^2, R^3, R^4 и Z^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0087] (1-1)

В качестве соединения, представленного формулой A2a, например, известны пиридин-

3-бороновая кислота, 3-(метансульфонамид)фенилбороновая кислота, тиофен-2-бороновая кислота, бензофуран-2-бороновая кислота и 3-метоксифенилбороновая кислота.

В качестве соединения, представленного формулой A2b, например, известны 1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол и 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фуран.

Соединение, представленное формулой A2a и соединение, представленное формулой A2b может быть получено из соответствующего галогенового вещества, например, в соответствии со способом, описанным в открытой патентной заявке Японии (JP-A) No. 2003-206290, или в "The Journal of Organic Chemistry", vol. 60, pp. 7508-7510, 1995.

[0088] Соединение, представленное формулой A3, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A1, с соединением, представленным формулой A2a, или соединение, представленное формулой A2b, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

Раствор, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, простой эфир, кетон, сложный эфир, спирт, амид, сульфоксид, ароматический углеводород, ацетонитрил и воду. Их можно использовать в виде смеси.

[0089] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид калия, ацетат калия или трифосфат калия, и органическое основание, такое как 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A1.

[0090] Количество палладиевого катализатора, используемого в этом взаимодействии, равно от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A1.

Количество лиганда, которое используется в этом взаимодействии, если желательно, равно от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A1.

[0091] Количество использованного соединения, представленного формулой A2a, или соединения, представленного формулой A2b, составляет от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A1.

[0092] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от комнатной температуры до 250°C в течение от 10 минут до 24 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0093] Взаимодействие также может быть осуществлено, используя реагент олова или реагент цинка вместо соединения, представленного формулой A2a, или соединения,

представленного формулой A2b. Взаимодействие может быть осуществлено, например, в соответствии со способом, описанным в "Organometallics in Synthesis)", автор M. Schlosser et al., 2-ое издание, pp. 1123-1217, 2002 (John Wiley & Sons, INC.).

[0094] (1-2)

В качестве соединения, представленного формулой A4, известен, например, 2-аминотиазол, 2-аминопиридин, 3-аминопиридазин или 2-аминотиадиазол.

Соединение, представленное формулой A5, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A3, с соединением, представленным формулой A4, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

Раствор, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, простой эфир, сложный эфир, сульфоксид, ароматический углеводород, и ацетонитрил. Их можно использовать в виде смеси.

[0095] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или трифосфат калия, и органическое основание, такое как 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, натрия трет-бутоксид, калия трет-бутоксид, литий бис(триметилсилил)амид или литий 2,2,6,6-тетраметилпиперидид.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно, от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A3.

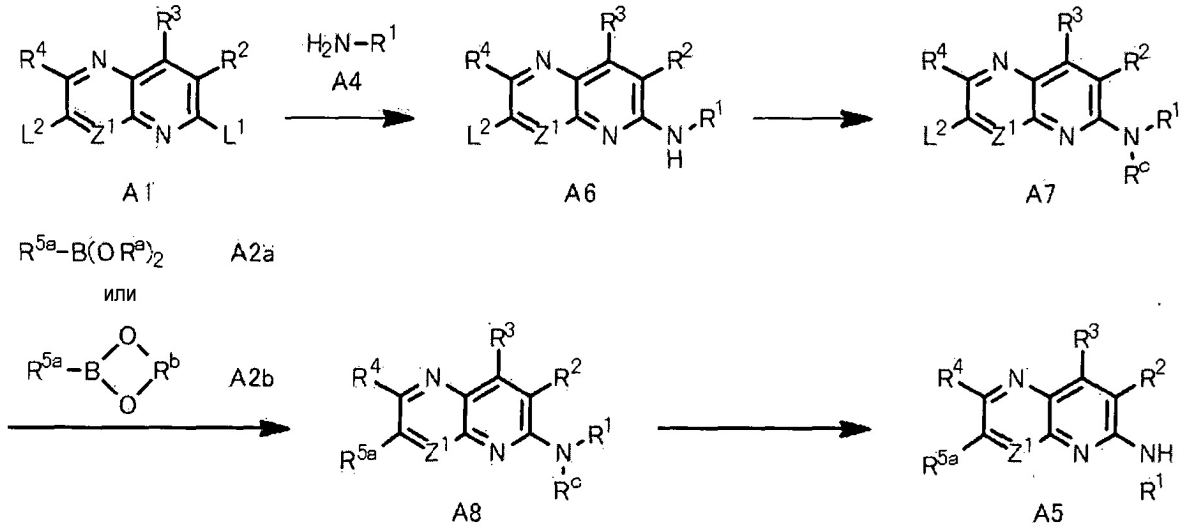
[0096] Количество палладиевого катализатора, используемого в этом взаимодействии, составляет от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A3.

Количество лиганда, которое используется в этом взаимодействии, если желательно, составляет от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A3.

[0097] Количество используемого соединения, представленного формулой A4, равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A3.

[0098] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от комнатной температуры до 250°C в течение от 10 минут до 24 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0099] [Способ получения 2]



(В формулах R^c представляет собой аминозащитную группу, и каждый R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5a}, L^1, L^2 и Z^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0100] (2-1)

Соединение, представленное формулой A6, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A1, с соединением, представленным формулой A4, в присутствии основания или в его отсутствии, или в присутствии кислоты или в ее отсутствии.

Раствор, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, простой эфир, сложный эфир, сульфоксид, ароматический углеводород, амид и ацетонитрил. Их можно использовать в виде смеси.

[0101] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, если желательно, включают неорганическое основание, такое как гидрид натрия, карбонат калия или карбонат цезия, и органическое основание, такое как 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A1.

[0102] Примеры кислоты, которую используют в этом взаимодействии, если желательно, включают неорганическую кислоту, такую как хлористоводородную кислоту или серную кислоту, и органическую кислоту, такую как р-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота или трифторуксусная кислота.

Количество используемой кислоты равно от 0,001-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества по отношению к соединению, представленному формулой A1.

[0103] Количество используемого соединения, представленного формулой A4, равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A1.

[0104] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от комнатной температуры до 250°C в течение от 10 минут до 24 часов.

[0105] (2-2)

Соединение, представленное формулой A7, может быть получено путем защиты аминогруппы соединения, представленного формулой 6, в присутствии основания.

Взаимодействие можно осуществлять, например, в соответствии со способом, описанным в "Protective Groups in Organic Synthesis", автор W. Greene et al., 4-ое издание, pp. 696-926, 2007 (John Wiley & Sons, INC.).

[0106] (2-3)

Соединение, представленное формулой A8, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A7, с соединением, представленным формулой A2a или соединение, представленное формулой A2b, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

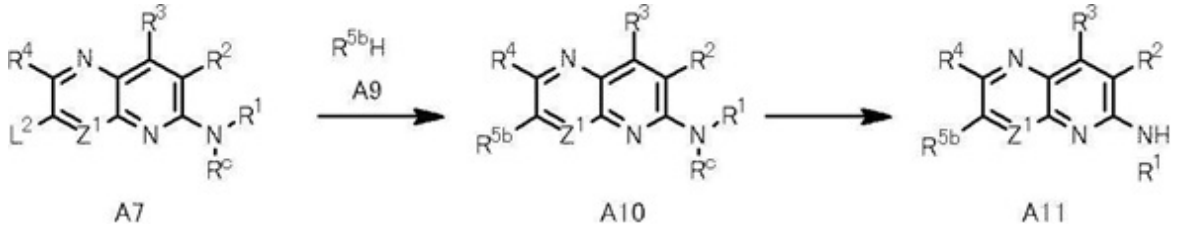
Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-1).

[0107] (2-4)

Соединение, представленное формулой A5, может быть получено путем снятия защиты с соединения, представленного формулой A8.

Взаимодействие можно осуществлять, например, в соответствии со способом, описанным в "Protective Groups in Organic Synthesis", автор W. Greene et al., 4-ое издание, pp. 696-926, 2007 (John Wiley & Sons, INC.).

[0108] [Способ получения 3]



(В формулах, R^{5b} представляет собой гетероциклильную группу, которая может быть замещена, или $NR^{12a}R^{13a}$, в котором каждый R^{12a} и R^{13a} имеет то же значение, как определено выше, и каждый R^C, R^1, R^2, R^3, R^4, L^2 и Z^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0109] (3-1)

В качестве соединения, представленного формулой A9, известен, например, морфолин, 1-метил-пиперазин, 4-аминопиридин или 4-метоксианилин.

Соединение, представленное формулой A10, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A7, с соединением, представленным формулой A9, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

Используемый в этом взаимодействии растворитель конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, простой эфир, сложный эфир, ароматический углеводород и ацетонитрил. Их можно использовать в виде смеси.

[0110] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или трифосфат калия, и органическое основание, такое как 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, триэтиламин, трет-бутоксид натрия, калия трет-бутоксид или N,N-диизопропилэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного

количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A7.

[0111] Количество палладиевого катализатора, используемого в этом взаимодействии, равно от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A7.

Количество лиганда, которое используется в этом взаимодействии, если желательно, равно от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A7.

[0112] Количество используемого соединения, представленного формулой A9, составляет от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A7.

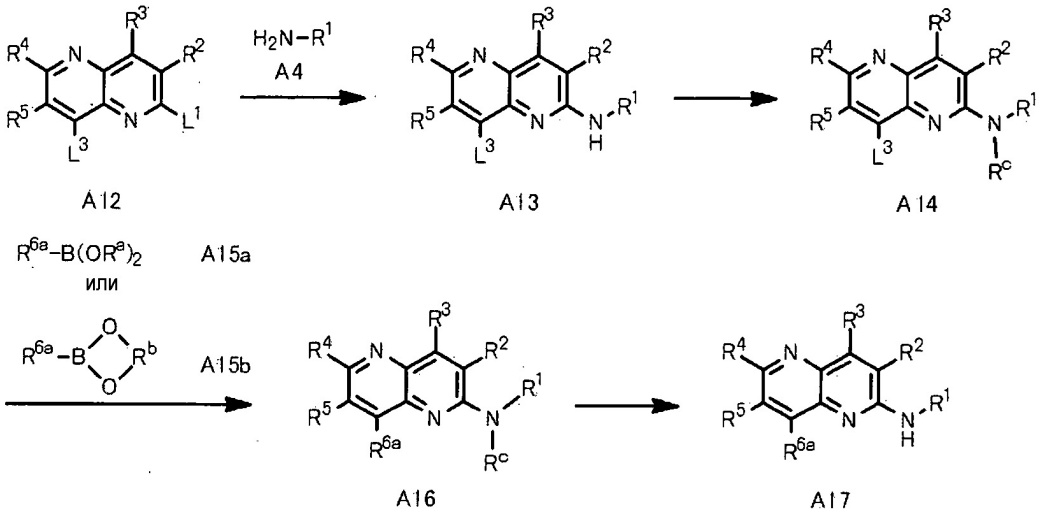
[0113] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от комнатной температуры до 250°C в течение от 10 минут до 24 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0114] (3-2)

Соединение, представленное формулой A11, может быть получено путем снятия защиты с соединения, представленного формулой A10.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (2-4).

[0115] [Способ получения 4]



(В формулах, R^{6a} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, или гетероарильную группу, которая может быть замещена, L^3 представляет собой удаляемую группу, и каждый R^a, R^b, R^c, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, и L^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0116] (4-1)

Соединение, представленное формулой A13, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A12, с соединением, представленным формулой A4, в присутствии основания и палладиевого катализатора.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-2).

[0117] (4-2)

Соединение, представленное формулой A14, может быть получено путем снятия защиты с аминогруппы соединения, представленного формулой A13.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (2-2).

[0118] (4-3)

В качестве соединения, представленного формулой A15a, известна, например, 3-аминокарбонилфенилбороновая кислота и 3-метоксипиридин-4-бороновая кислота.

В качестве соединения, представленного формулой A15b, известен, например, 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол.

Кроме того, соединение, представленное формулой A15a и соединение, представленное формулой A15b может быть получено из соответствующего галогенового вещества, например, в соответствии со способом, описанным в JP-A No. 2003-206290, или в "The Journal of Organic Chemistry", vol. 60, pp. 7508-7510, 1995.

[0119] Соединение, представленное формулой A16, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A14, с соединением, представленным формулой A15a, или соединением, представленным формулой A15b, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

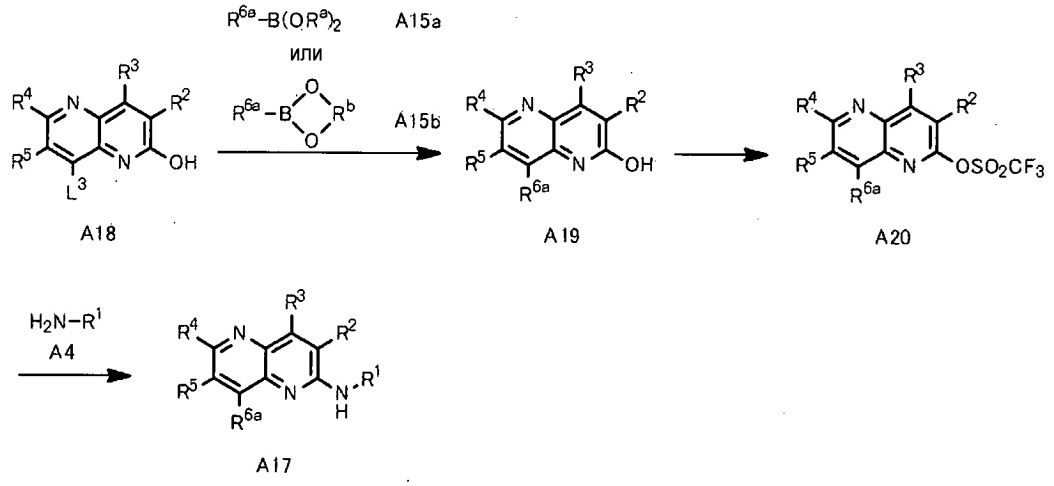
Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-1).

[0120] (4-4)

Соединение, представленное формулой A17, может быть получено путем снятия защиты с соединения, представленного формулой A16.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (2-4).

[0121] [Способ получения 5]



(В формулах, каждый R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{6a} и L^3 имеет то же значение, как определено выше.)

[0122] (5-1)

Соединение, представленное формулой A19, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A18, с соединением, представленным формулой A15a, или соединением, представленным формулой A15b, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-1).

[0123] (5-2)

Соединение, представленное формулой A20, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A19, с ангидридом трифторметансульфоновой

кислоты или N-фенил-бис(трифторметансульфонимид) в присутствии основания.

[0124] Растворитель, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, простой эфир, кетон, сложный эфир, амид, сульфоксид и ароматический углеводород. Их можно использовать в виде смеси.

[0125] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают неорганическое основание, такое как карбонат калия или гидрид натрия, и органическое основание, такое как пиридин 2,6-лутидин, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A19.

[0126] Количество ангидрида трифторметансульфоновой кислоты или N-фенил-бис (трифторметансульфонимид), используемого в этом взаимодействии, равно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A19.

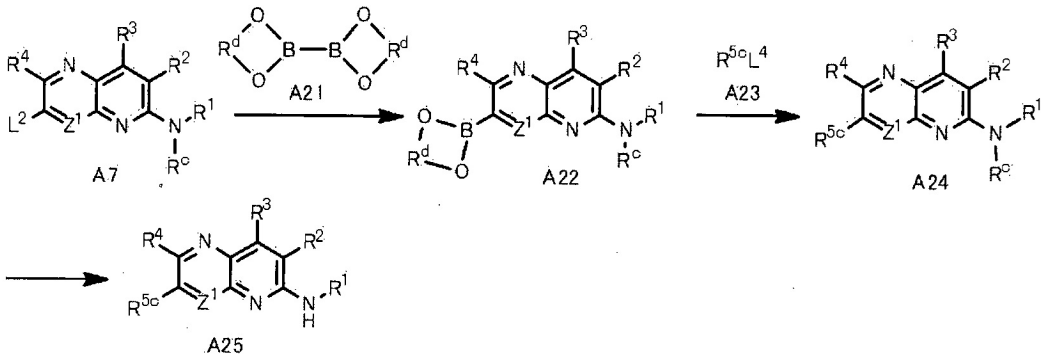
[0127] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от 0°C до 30°C в течение от 30 минут до 24 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0128] (5-3)

Соединение, представленное формулой A17, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A20, с соединением, представленным формулой A4, в присутствии основания и палладиевого катализатора.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-2).

[0129] [Способ получения 6]



(В формулах, R^d представляет собой C_{1-6} алкиленовую группу, которая может быть замещена; R^{5c} представляет собой арильную группу, которая может быть замещена, или гетероарильную группу, которая может быть замещена; L^4 представляет собой удаляемую группу; и каждый R^c, R^1, R^2, R^3, R^4, L^2, и Z^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0130] (6-1)

В качестве соединения, представленного формулой A21, известен, например, бис (пинаколато)дибор.

[0131] Соединение, представленное формулой A22, может быть получено

взаимодействием соединения, представленного формулой A7, с соединением, представленным формулой A21, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-1).

Соединение, представленное формулой A22, можно использоваться в последующей реакции без выделения.

[0132] (6-2)

В качестве соединения, представленного формулой A23, известен, например, 4-йод-3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол.

Соединение, представленное формулой A24, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A22, с соединением, представленным формулой A23, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора, и в присутствии или отсутствии лиганда.

Растворитель, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, простой эфир, кетон, сложный эфир, сульфоксид, ароматический углеводород, ацетонитрил, спирт, амид и воду. Их можно использовать в виде смеси.

[0133] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, или трифосфат калия, и органическое основание, такое как 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундецен, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A22.

[0134] Количество палладиевого катализатора, используемого в этом взаимодействии, равно от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A22.

Количество лиганда, которое используется в этом взаимодействии, если желательно, равно от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, и предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A22.

[0135] Количество используемого соединения, представленного формулой A23, равно от 1-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой A22.

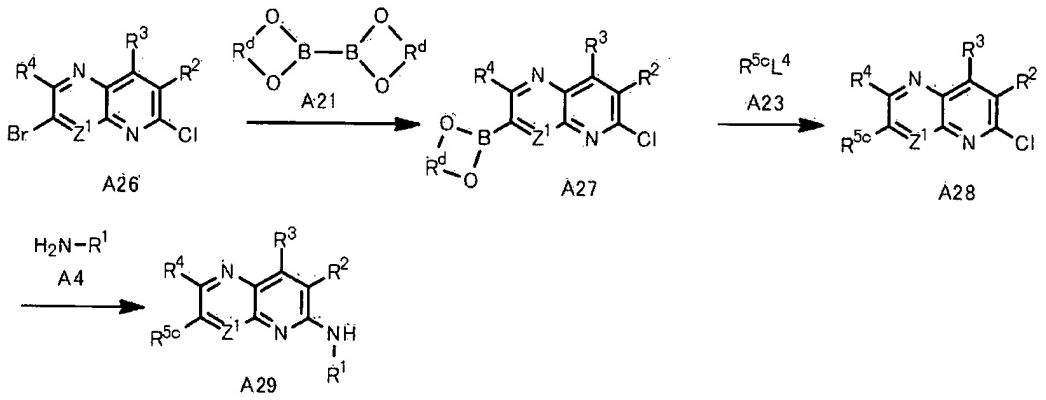
[0136] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от комнатной температуры до 250°C в течение от 1 часа до 24 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0137] (6-3)

Соединение, представленное формулой A25, может быть получено путем снятия защиты с соединения, представленного формулой A24.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (2-4).

[0138] [Способ получения 7]



(В формулах, каждый R^d, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{5c}, L^4 и Z^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0139] (7-1)

Соединение, представленное формулой A27, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A26, с соединением, представленным формулой A21, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора и в присутствии или отсутствии лиганда.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (6-1).

[0140] (7-2)

Соединение, представленное формулой A28, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A27, с соединением, представленным формулой A23, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора и в присутствии или отсутствии лиганда.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (6-2).

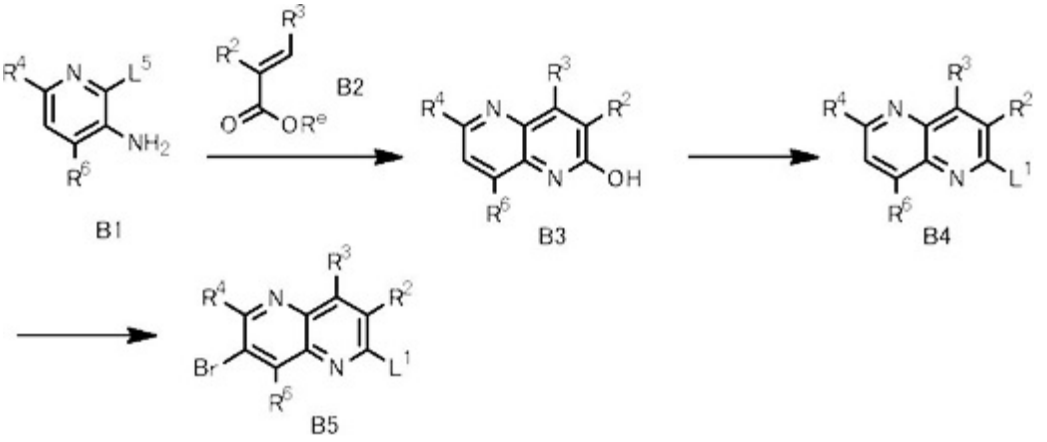
[0141] (7-3)

Соединение, представленное формулой A29, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой A28, с соединением, представленным формулой A4, в присутствии основания и палладиевого катализатора.

Реакцию можно осуществлять в соответствии со способом получения (1-2).

[0142] Ниже будут описаны способы получения соединения, которое является сырым материалом соединения по изобретению.

[Способ получения A]



(В формулах R^e представляет собой C_{1-6} алкильную группу, L^5 представляет собой удаляемую группу; и каждый R^2, R^3, R^4, R^6 и L^1 имеет то же значение, как определено выше.)

[0143] (A-1)

В качестве соединения, представленного формулой B1, известен, например, 2-хлор-3-аминопиридин.

В качестве соединения, представленного формулой B2, например, известен бутилакрилат, метилакрилат, этилакрилат и трет-бутилакрилат.

[0144] Соединение, представленное формулой B3, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой B1, с соединением, представленным формулой B2, в присутствии основания, в присутствии палладиевого катализатора и в присутствии или отсутствии лиганда.

Растворитель, используемый в этом взаимодействии конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, спирт, простой эфир, кетон, сложный эфир, амид, сульфоксид, ароматический углеводород и воду. Их можно использовать в виде смеси.

Предпочтительные примеры растворителя включают сложный эфир и еще более предпочтительным примером является циклогексилацетат.

[0145] Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают неорганическое основание, такое как гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия или трифосфат калия, и органическое основание, такое как пиридин, 4-(диметиламино)пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или трет-бутоксид натрия.

Предпочтительные примеры основания включают органическое основание, и более предпочтительным примером является триэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 4-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B1.

[0146] Предпочтительные примеры палладиевого катализатора, используемого в этом взаимодействии, включают органический комплекс палладия, и более предпочтительным примером является бис(три-трет-бутилфосфин)палладия (0).

Количество используемого палладиевого катализатора равно от 0,001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, предпочтительно от 0,002-кратного молярного количества до 0,5-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 0,005-кратного молярного количества до 0,1-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B1.

[0147] Количество лиганда, которое используется в этом взаимодействии, если желательно, составляет от 0,00001-кратного молярного количества до 1-кратного молярного количества, предпочтительно от 0,0001-кратного молярного количества до 0,5-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 0,001-кратного молярного количества до 0,5-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B1.

[0148] Количество используемого соединения, представленного формулой B2, равно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B1.

[0149] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от

комнатной температуры до 180°C в течение от 30 минут до 96 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0150] (A-2)

Соединение, представленное формулой B4, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой B3, с галогенирующим агентом, ангидридом сульфоновой кислоты или галогенангидридом сульфоновой кислоты.

Растворитель, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород и ароматический углеводород. Их можно использовать в виде смеси.

Галогенирующий агент или ангидрид сульфоновой кислоты можно использоваться в качестве растворителя.

[0151] Примеры галогенирующего агента, используемого в этом взаимодействии, включают оксихлорид фосфора, тионилхлорид, трибромид фосфора и тионилбромид.

Предпочтительные примеры галогенирующего агента включают оксихлорид фосфора и тионил хлорид, и более предпочтительно, примером является оксихлорид фосфора.

Количество используемого галогенирующего агента равно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, предпочтительно от 2-кратного молярного количества до 8-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 4-кратного молярного количества до 6-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B3.

[0152] Примеры ангидрида сульфоновой кислоты, используемого в этом взаимодействии, включают ангидрид трифторметансульфоновой кислоты.

[0153] Примеры галогенангидрида сульфоновой кислоты, используемого в этом взаимодействии, включают трифторметансульфонилхлорид.

В случае использования галогенангидрида сульфоновой кислоты, реакцию предпочтительно проводят в присутствии основания.

Примеры основания, используемого в этом взаимодействии, включают органическое основание, такое как пиридин, 4-(диметиламино)пиридин, триэтиламин, или N,N-диизопропилэтиламин.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 10-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 4-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B3.

[0154] В этой реакции галогенирующий агент предпочтительно используется в качестве растворителя, и более предпочтительно, оксихлорид фосфора используется в качестве растворителя.

[0155] Взаимодействие можно осуществлять при температуре от комнатной температуры до температуры кипения растворителя, предпочтительно при температуре кипения растворителя в течение от 30 минут до 24 часов.

[0156] (A-3)

Соединение, представленное формулой B5, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой B4, с бромирующим агентом в присутствии или отсутствии основания.

Раствор, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, карбоновую

кислоту и воду. Их можно использовать в виде смеси.

Предпочтительные примеры растворителя включают карбоновую кислоту, и более предпочтительный пример представляет собой уксусную кислоту.

[0157] Примеры бромирующего агента, используемого в этом взаимодействии, включают бромин и тионилбромид, и более предпочтительный пример представляет собой бромин.

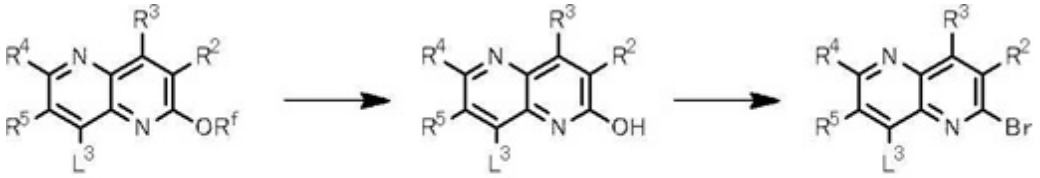
Количество бромирующего агента, используемого в этом взаимодействии, равно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1,0-кратного молярного количества до 1,2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B4.

[0158] Примеры основания, которое используется в этом взаимодействии, если желательно, включают предпочтительно натрия ацетат и ацетат калия, и более предпочтительный пример представляет собой ацетат натрия.

Количество используемого основания равно от 1-кратного молярного количества до 5-кратного молярного количества, предпочтительно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, и более предпочтительно от 1,0-кратного молярного количества до 1,2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B4.

[0159] Взаимодействие можно осуществлять при температуре от 60°C до 120°C, что предпочтительно представляет собой температуру от 80°C до 100°C, в течение от 30 минут до 24 часов.

[0160] [Способ получения B]



B6 B7 B8

(В формулах R^f представляет собой C_{1-6} алкильную группу, и каждый R^2, R^3, R^4, R^5 и L^3 имеет то же значение, как определено выше.)

[0161] (B-1)

В качестве соединения, представленного формулой B6, например, известен 6-метокси-1,5-нафтиридин-4(1H)-он.

Соединение, представленное формулой B7, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой B6 с кислотой.

Раствор, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород, спирт, простой эфир, кетон, сложный эфир, амид, сульфоксид, ароматический углеводород и воду. Их можно использовать в виде смеси.

[0162] Примеры кислоты, используемой в этом взаимодействии, включают неорганическую кислоту, такую как бромистоводородная кислота, хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота или фосфорная кислота, и органическую кислоту, такую как уксусная кислота или трифторуксусная кислота.

Количество используемой кислоты равно от 0,001-кратного молярного количества до 50-кратного молярного количества по отношению к соединению, представленному формулой B6.

[0163] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от 50°C до 180°C в течение от 10 минут до 24 часов.

[0164] (B-2)

Соединение, представленное формулой B8, может быть получено взаимодействием соединения, представленного формулой B7, с бромирующим агентом.

Раствор, используемый в этом взаимодействии, конкретно не ограничен, если растворитель не оказывает отрицательного влияния на взаимодействие. Его примеры включают алифатический углеводород, галогенированный углеводород и ароматический углеводород. Их можно использовать в виде смеси.

[0165] Примеры бромирующего агента, используемого в этом взаимодействии, включают оксибромид фосфора и трибромид фосфора, и более предпочтительный пример представляет собой оксибромид фосфора.

Количество бромирующего агента, используемого в этом взаимодействии, равно от 1-кратного молярного количества до 2-кратного молярного количества, и предпочтительно от 1,0-кратного молярного количества до 1,2-кратного молярного количества, по отношению к соединению, представленному формулой B7.

[0166] Предпочтительно, взаимодействие можно осуществлять при температуре от 50°C до 180°C в течение от 10 минут до 24 часов в атмосфере инертного газа (например, азота или аргона).

[0167] Соединения, полученные в способах получения, описанным выше, могут быть преобразованы до других соединений известной реакцией, такой как реакция конденсации, окисления, восстановления, перегруппировки, замещения, галогенирования, обезвоживания или гидролиза, или путем соответствующего сочетания этих реакций.

[0168] В случае, если в соединении, полученном способами, описанными выше, присутствует аминогруппа, гидроксильная группа или карбоксильная группа, реакция может быть осуществлена после соответствующего изменения защитной группы. Кроме того, в случае, если присутствуют две или более защитных групп, то защитные группы могут быть селективно сняты с помощью известной реакции.

[0169] В случае, если соединения, полученные описанными выше способами получения, присутствуют в виде изомеров (например, оптические изомеры, геометрические изомеры или таутомеры), то эти изомеры также можно использовать. Кроме того, если присутствуют сольват, гидрат или различные формы кристаллов, то также могут быть использованы сольват, гидрат или различные формы кристаллов.

[0170] В случае, если соединение, представленное формулой [1], или его соль используются в качестве лекарственного средства, то фармацевтические носители, например, наполнитель, носитель или разбавитель, которые обычно используются в составе, можно использовать подходящим образом для смешивания.

Примеры добавок включают наполнитель, дезинтегрирующий агент, связующий агент, смазывающий агент, вкусовую добавку, краситель, ароматизатор, поверхностно-активное вещество, средства для покрытия и пластификатор.

Примеры наполнителя включают сахарный спирт, такой как эритрит, маннит, ксилит или сорбит; сахар, такой как белый сахар, сахарная пудра, лактоза или глюкоза; циклодекстрин, такой как α-циклодекстрин, β-циклодекстрин, γ-циклодекстрин, гидроксипропил β-циклодекстрин или сульфобутиленовый эфир β-циклодекстрина натрия; целлюлозу, например, кристаллическую целлюлозу или микрокристаллическую целлюлозу; и крахмал, например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или прежелатинированный крахмал.

Примеры дезинтегрирующего агента включают кармелозу, кармеллозу кальция,

кроскармеллозу натрия, натрий карбоксиметил крахмал, кросповидон, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу и частично прежелатинизированный крахмал.

Примеры связывающего агента включают гидроксипропил целлюлозу, кроскармеллозу натрия и метилцеллюлозу.

Примеры смазывающего агента включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, тальк, гидрированный диоксид кремния, светлую безводную кремниевую кислоту и сахарный эфир жирной кислоты.

Примеры вкусовых добавок включают аспартам, сахарин, стевию, тауматин и ацесульфам калия.

Примеры красителей включают титана диоксид, железа оксид, желтый оксид железа, черный оксид железа, пищевой краситель No. 102, пищевой желтый краситель No. 4 и пищевой желтый краситель No. 5.

Примеры ароматизатора включают эфирное масло, например, апельсиновое масло, лимонное масло, масло мяты перечной или хвойное масло; эссенцию, например, апельсиновую эссенцию или мятную эссенцию; вкусовую добавку, например, вкус вишни, аромат ванили или фруктовый аромат; ароматическую порошковую добавку, такую как яблочный микроновый порошок, банановый микроновый порошок, персиковый микроновый порошок, клубничный микроновый порошок или апельсиновый микроновый порошок; ванилин; и этил ванилина.

Примеры поверхностно-активного вещества включают натрия лаурилсульфат, диоктил натрия сульфосукцинат, полисорбат и полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло.

Примеры агента покрытия включают гидроксипропилметил целлюлозу, аминоалкил метакрилат сополимер E, аминоалкил метакрилат сополимер RS, этилцеллюлозу, целлюлозу ацетат фталат, гидроксипропилметилцеллюлозу флатат, метакриловой кислоты сополимер L, метакриловой кислоты сополимер LD и метакриловой кислоты сополимер S.

Примеры пластификатора включают цитрат триэтила, макроголь, триацетин и пропиленгликоль.

Можно использовать один тип добавок, или комбинацию одного или более типов добавок.

Им смешиваемое количество конкретно не ограничено, и соответствующим образом могут быть смешаны добавки, так чтобы эффект проявлялся в достаточной степени в зависимости от соответствующих целей.

Эти аддитивы можно вводить перорально или парентерально обычным способом в форме, например, таблетки, капсулы, порошка, сиропа, гранулы, пиллюли, суспензии, эмульсии, растворы, порошкообразного состава, суппозитория, глазных капель, каплей в нос, ушных капель, пластыря, мази или инъекции. Кроме того, способ введения, доза и число введений может быть соответствующим образом выбрано в зависимости от возраста пациента, массы тела и симптома. Как правило, взрослому можно вводить перорально или парентерально один раз или несколько раз в день от 0,01 мг/кг до 1000 мг/кг.

[0171] Соединение по изобретению или его соль могут использоваться для лечения, например, профилактического или терапевтического, заболеваний, связанных с PI3K и/или ERK.

Примеры заболеваний, связанных с PI3K и/или ERK, включают пролиферативное заболевание клеток, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание,

нейродегенеративное заболевание, заболевание органов кровообращения, воспалительное заболевание, эндокринное заболевание, метаболическое расстройство и инфекцию.

Предпочтительные примеры заболеваний, для которых может быть использовано соединение или его соль по изобретению, включают злокачественные опухоли, при которых усилен путь PI3K-AKT и/или путь Ras-Raf-MEK-ERK.

Конкретно, соединение или его соль по изобретению могут быть использованы для лечения, например, для профилактики или лечения злокачественных опухолей, которые демонстрируют резистентнось в отношении ингибитора пути PI3K-AKT и/или ингибитора пути Ras-Raf-MEK-ERK.

ПРИМЕРЫ

[0172] Изобретение будет описано со ссылкой на ссылочные примеры, примеры и примеры тестов, но изобретение ими не ограничено.

Если не указано иного, в колоночной хроматографии для очистки использовали автоматизированный аппарат для очистки ISOLERA (производство Biotage Japan Ltd.) или жидкий хроматограф со средним давлением YFLC W-PREP 2XY (производство YAMAZEN CORPORATION).

Если не указано иного, в качестве носителя в колоночной хроматографии на силикагеле использовали SNAP KP-Sil CARTRIDGE (производство Biotage Japan Ltd.) или HIGH FLASH COLUMN W001, W002, W003, W004 или W005 (производство YAMAZEN CORPORATION).

В качестве NH-силикагеля использовали SNAP KP-NH CARTRIDGE (производство Biotage Japan Ltd.).

При препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле использовали PLC GLASS PLATE SILICA GEL F_{60} (производство Merck KGaA).

В качестве аппарата для микроволновой реакции использовали INITIATOR SIXTY (производство Biotage Japan Ltd.).

В качестве аппарата для реакции гидрирования в воздушном потоке использовали H-CUBE (производство ThalesNano Inc.).

В препаративной ВЭЖХ с обратной фазой использовали набор WATERS 2998 PHOTODIODE ARRAY (PDA) DETECTOR (производство Waters), WATERS 600 CONTROLLER (производство Waters), WATERS 2767 SAMPLE MANAGER (производство Waters) и YMC-ACTUS PROC18 (30×50 мм колонка) (производство YMC Co., Ltd.).

MS-спектр измеряли ионизирующим способом, в котором одновременно осуществляли ACQUITY SQD LC/MS SYSTEM (производство Waters, ионизирующий способ: способ ионизации электрораспылением (ESI)) и LCMS-2010EV (производство Shimadzu Corporation, способ ионизации: ESI и химическая ионизации при атмосферном давлении (APCI)).

[0173] При измерении спектром ЯМР, тетраметилсилан использовали в качестве внутреннего стандарта, использовали BRUKER AV300 (производство Bruker Corporation) и все значения δ показаны в ppm.

Аббревиатуры в ЯМР измерении имеют следующие значения.

с (s): синглет

ушир. (br.): уширенный

д (d): дуплет

дд (dd): двойной дуплет

т (t): триплет

кв. (q): квартет

квн. (quin): квинтет
сек (sext): секстет
сеп (sep): септет
м (m): мультиплет
DMSO-d_6: гексадейтеродиметилсульфоксид

[0174] Аббревиатуры в ссылочных примерах и примерах имеют следующее значение.
Ac: ацетил
Bn: бензил
Boc: трет-бутоксикарбонил
Bu: бутил
^{t}Bu: трет-бутил
Et: этил
Fmoc: 9-флуоренилметилоксикарбонил
Me: метил
Ms: метилсульфонил
Ph: фенил
SEM: (2-(триметилсилил)этокси)метил
TBS: трет-бутилдиметилсилил
Tf: трифторметилсульфонил
TFA: трифторуксусная кислота
THP: тетрагидропиранил
TMS: триметилсилил
Ts: толуолсульфонил

[0175] <Пример 0001>
<0001-1>

[0176] Триэтиламин (13 мл), бутилакрилат (10 мл) и бис(три-трет-бутилфосфин) палладий (0) (350 мг) добавляли к раствору 2-хлор-3-аминопиридина (6,00 г) в циклогексилацетате (60 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 40 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) при 70°C, и полученный продукт охлаждали до комнатной температуры при перемешивании. Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 30 минут, и твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой. Этилацетат (3 мл)/2-пропанол (4 мл) добавляли к полученному твердому веществу, и полученный продукт обрабатывали ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 1,5-нафтиридин-2-ол (2,51 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 147.

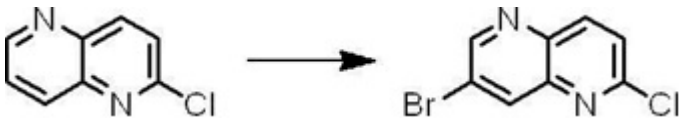
[0177] <0001-2>

[0178] Оксихлорид фосфора (8,3 мл) добавляли в 1,5-нафтиридин-2-ол (2,76 г), а затем перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и по каплям добавляли к смеси этилацетата (30 мл), воды (30 мл) и

карбоната натрия (9,57 г) в течение 1 часа на ледяной бане. В смесь добавляли воду (10 мл) и к ней добавляли карбонат натрия, а затем доводили значение pH полученного продукта до 8,3. Полученный продукт перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и в смесь добавляли этилацетат (270 мл) и воду (200 мл). Органический слой собирали путем разделения, и водный слой экстрагировали два раза этилацетатом (200 мл). Органический слой и экстрагированную жидкость объединяли, полученный продукт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-хлор-1,5-нафтиридин (2,86 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 165.

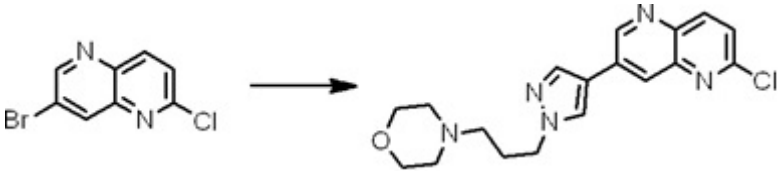
[0179] <0001-3>



[0180] Раствор бромина (0,99 мл) в уксусной кислоте (2,5 мл) по каплям добавляли к смеси 2-хлор-1,5-нафтиридина (2,88 г) и ацетата натрия (2,89 г) в уксусной кислоте (15 мл) при 85°C, и к ней добавляли уксусную кислоту (2 мл), а затем перемешивали при 85°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в 6 моль/л водный раствор гидроксида натрия (60 мл) при охлаждении на льду. Твердое вещество собирали фильтрацией, суспендировали в метаноле (5 мл), и обрабатывали ультразвуком. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали метанолом (3 мл). Полученное твердое вещество суспендировали в 75 об./об.% водном растворе метанола (8 мл), полученный продукт обрабатывали ультразвуком, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (3,33 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 243.

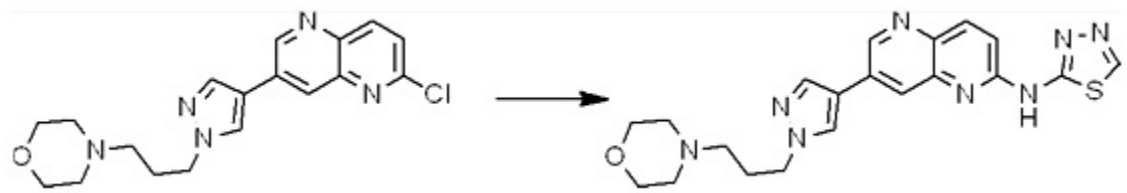
[0181] <0001-4>



[0182] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (30 мг), пинаколового эфира 1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (59 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и карбоната натрия (20 мг) в 1,4-диоксане (1,9 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 7,5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этанол (4 мл), и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (45,6 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 358.

[0183] <0001-5>



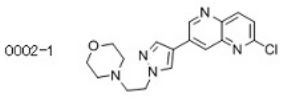
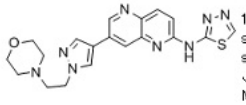
[0184] Смесь 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолина (45,6 мг), 1,3,4-тиадиазол-2-амина (19 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (23 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (28 мг) и карбоната цезия (120 мг) в 1,4-диоксане (1,9 мл) перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этанол. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (11 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,23 (1H, с), 9,17 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,21 (1H, с), 7,44 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,21 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,58 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,36-2,28 (6H, м), 2,05-1,99 (2H, м).

MS m/z (M+H): 423.

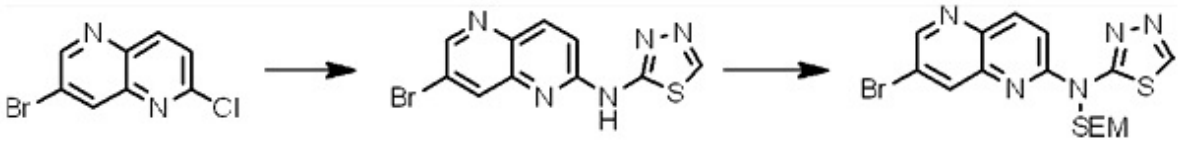
[0185] <Пример 0002>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0002	0002-1 	MSm/z(M+H):344
0002	0002-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.24(1H,s),9.17(1H,s),9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.32(1H,d,J=2.0Hz),8.28(1H,d,J=8.9Hz),8.21(1H,s),7.44(1H,d,J=8.9Hz),4.30(2H,t,J=6.6Hz),3.56(4H,t,J=4.5Hz),2.79(2H,t,J=6.6Hz),2.50-2.40(4H,m). MSm/z(M+H):409.

[0186] <Пример 0003>

<0003-1>



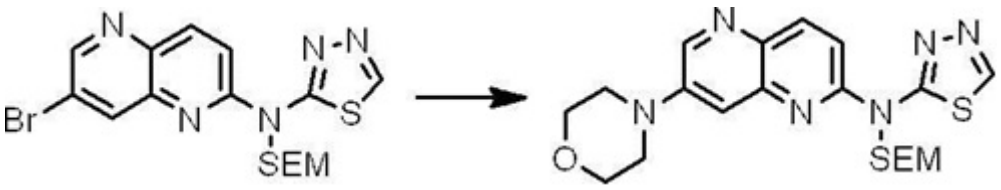
[0187] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (30 мг), 1,3,4-тиадиазол-2-амина (25 мг) и карбоната калия (17 мг) в диметилсульфоксиде (0,5 мл) перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Ту же реакцию осуществляли, используя 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (60 мг), получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Полученные N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амины объединяли, и к ним добавляли N,N-диметилформамид (1,8 мл), 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (86 мкл) и N,N-диизопропилэтиламин (172 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К ним добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (36 мкл), а затем перемешивали при 50°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду, твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и метанолом, получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (78,9 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 438.

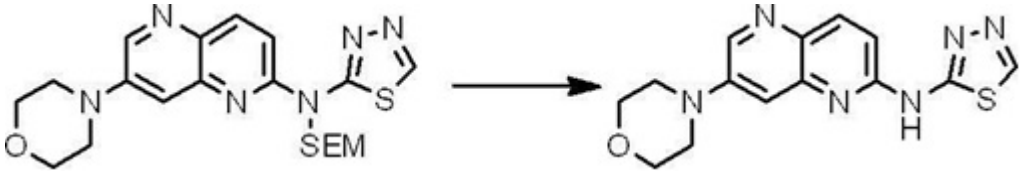
[0188] <0003-2>



[0189] К смеси N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (78,9 мг), морфолина (47 мкл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (33 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (42 мг) и карбоната цезия (175 мг) добавляли 1,4-диоксан (1 мл) и толуол (3 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (17,1 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 445.

[0190] <0003-3>



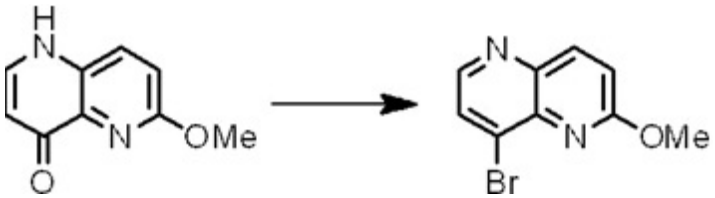
[0191] Концентрированную хлористоводородную кислоту (1 мл) добавляли к раствору N-(7-морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (50 мг) в этаноле (3 мл), а затем перемешивали при 90°C в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нейтрализовали путем добавления 6,0 моль/л водного раствора гидроксида натрия при охлаждении на льду. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-этилацетат, хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,4 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,07 (1H, с), 9,09 (1H, с), 8,74 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,24 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,81 (4H, т, J=4,8 Гц), 3,40-3,35 (4H, м).

MS m/z (M+H): 315.

[0192] <Пример 0004>

<0004-1>



[0193] Оксибромид фосфора (5,60 г) добавляли к раствору 6-метокси-1,5-нафтиридин-4(1H)-она (3,51 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и по

каплям добавляли к раствору смеси метанола-воды (1:10). Путем добавления водного раствора гидроксида натрия полученный продукт нейтрализовали, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 8-бром-2-метокси-1,5-нафтиридин (3,20 г) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 239,241.

[0194] <0004-2>

[0195] Смесь 8-бром-2-метокси-1,5-нафтиридина (500 мг) в 5,1 моль/л бромистоводородной кислоты (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали путем добавления водного раствора насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали водой, получая, таким образом, 8-бром-1,5-нафтиридин-2-ол (360 мг) в виде белого твердого вещества.

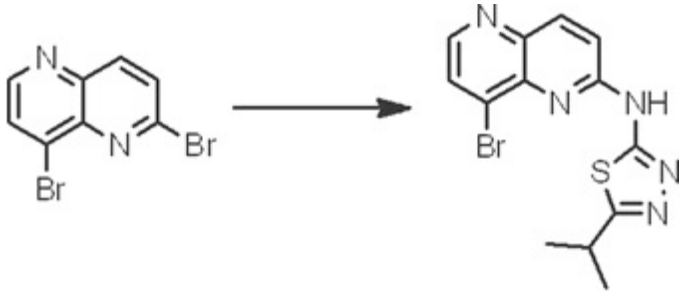
MS m/z (M+H): 225,227.

[0196] <0004-3>

[0197] Раствор смеси 8-бром-1,5-нафтиридин-2-ола (6,0 г) в толуол (100 мл) / N,N-диметилформамид (10 мл) нагревали до 110°C, и к нему по каплям добавляли суспензию оксибромида фосфора (10,13 г) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 30 минут, оставляли охлаждаться до комнатной температуры, по каплям добавляли в воду и нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия, и к смеси добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2,8-дибром-1,5-нафтиридин (3,53 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 287,289,291.

[0198] <0004-4>

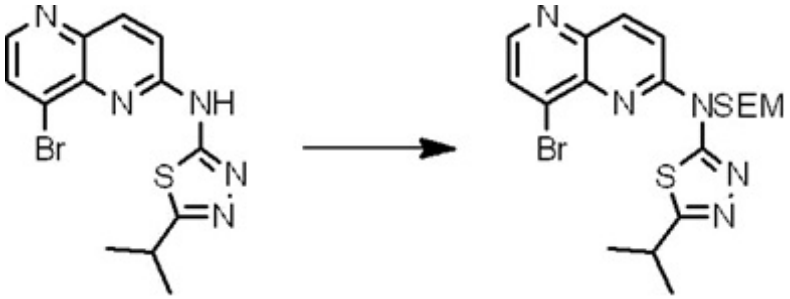


[0199] Смесь 2,8-дибром-1,5-нафтиридина (3,54 г), 5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-

амина (1,85 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,56 г), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,71 г) и карбоната цезия (8,03 г) в 1,4-диоксане (17,6 мл) взаимодействовала при 130°C в течение 20 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), и полученный продукт промывали метанолом и хлороформ, получая, таким образом, N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (333 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 350,352.

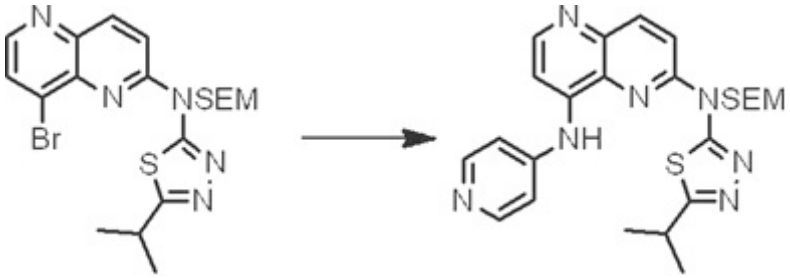
[0200] <0004-5>



[0201] (2-(Хлорметокси)этил)триметилсилан (0,43 мл) добавляли в суспензию N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (564 мг) в N-метилпирролидоне (16,1 мл), и к ней добавляли 60% гидрид натрия (136 мг) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакцию останавливали, добавляя к реакционной смеси этанол, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (398 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 480,482.

[0202] <0004-6>



[0203] 4-Аминопиридин (4,8 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (3,1 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (3,3 мг), и трет-бутоксид натрия (8,1 мг) добавляли к раствору N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (16,5 мг) в 1,4-диоксане (1,4 мл), затем проходило взаимодействие при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат.

К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и

сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат), получая, таким образом, N^2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^8-(пиридин-4-ил)-N^2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-нафтиридин-2,8-диамин (8,0 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 494.

[0204] <0004-7>

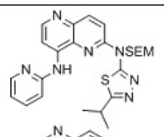
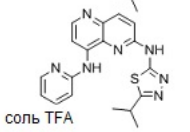
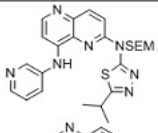
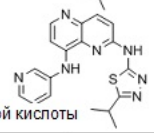
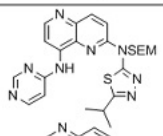
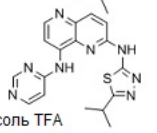
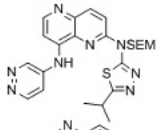
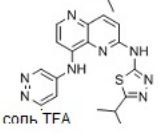
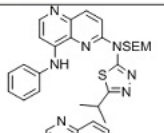
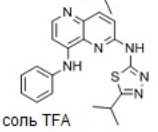
[0205] Раствор (3,0 мл) 4,0 моль/л гидрохлорида/1,4-диоксана добавляли в N^2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^8-(пиридин-4-ил)-N^2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-нафтиридин-2,8-диамин (8,0 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, гидрохлорид N^2-(5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,8-диамина (5,1 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,93 (1H, д, J=5,9 Гц), 8,68 (2H, д, J=6,6 Гц), 8,48 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,20 (1H, д, J=5,9 Гц), 7,84 (3H, м, J=16,2,7,6 Гц), 3,41 (1H, т, J=6,9 Гц), 1,47 (6H, д, J=14,9 Гц).

MS m/z (M+H): 364.

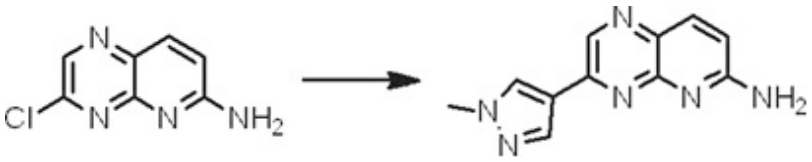
[0206] <Примеры 0005-0009>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0004-6 и 0004-7.

Пример No			
0005	0005-1		MSm/z(M+H):494.
	0005-2	 соль TFA	^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ 9.57(1 H,s),8.85-8.75(2H,m),8.52(1 H,d,J=5.3Hz),8.40(1 H,d,J=9.2Hz),7.98(1 H,t,J=6.9Hz),7.73(1 H,d,J=9.2Hz),7.43(1 H,d,J=8.6Hz),7.25(1 H,t,J=5.9Hz),1.46(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):364.
0006	0006-1		MSm/z(M+H):494.
	0006-2	 соль муравьиной кислоты	^{1}H-NMR(CD$_3$OD)δ : 8.88(1 H,s),8.65(1 H,d,J=4.6Hz),8.49(1 H,d,J=7.3Hz),8.32(1 H,d,J=9.2Hz),8.20(1 H,d,J=7.9Hz),7.79-7.75(2H,m),7.36(1 H,d,J=7.3Hz),2.18(1 H,d,J=7.9Hz),1.45(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):364.
0007	0007-1		MSm/z(M+H):495.
	0007-2	 соль TFA	^{1}H-NMR(CD$_3$OD)δ : 9.19(1 H,d,J=6.6Hz),9.09(1 H,s),8.80-8.76(2H,m),8.39(1 H,d,J=9.2Hz),7.77(1 H,d,J=9.2Hz),7.42(1 H,d,J=5.3Hz),3.54-3.51(1 H,m),1.54(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):365.
0008	0008-1		MSm/z(M+H):495.
	0008-2	 соль TFA	^{1}H-NMR(CD$_3$OD)δ : 9.02(1 H,d,J=3.3Hz),8.86-8.84(2H,m),8.39(1 H,d,J=9.2Hz),7.82(1 H,d,J=5.3Hz),7.59(1 H,d,J=8.6Hz),7.33-7.31(1 H,m),2.19(1 H,t,J=7.6Hz),1.39(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):365.
0009	0009-1		MSm/z(M+H):493.
	0009-2	 соль TFA	^{1}H-NMR(CD$_3$OD)δ : 8.42(1 H,d,J=6.6Hz),8.29(1 H,d,J=9.2Hz),7.76(1 H,d,J=9.2Hz),7.62(2H,s),7.61(2H,s),7.47(1 H,d,J=4.6Hz),7.34(1 H,d,J=7.3Hz),3.44(1 H,t,J=6.9Hz),1.45(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):363.

[0207] <Пример 0010>

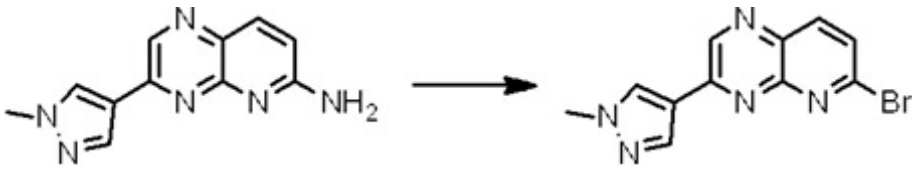
<0010-1>



[0208] 1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (866 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (79,1 мг), трициклогексилфосфин (92,5 мг), и фосфат калия (1 г) добавляли к раствору смеси 3-хлорпиридо[2,3-b]пиразин-6-амин (500 мг) в 1,4-диоксане (12,4 мл)/вода (1,4 мл), после чего проводили взаимодействие при 120°C в течение 10 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат/хлороформ, твердое вещество собирали фильтрацией и промывали этилацетатом, получая, таким образом, 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-амин (326,6 мг).

MS m/z (M+H): 227.

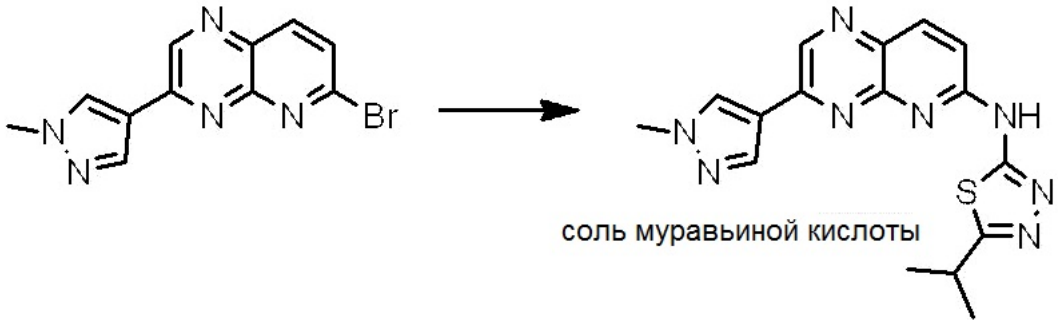
[0209] <0010-2>



[0210] Бромид сурьмы (127,8 мг) и трет-бутил нитрит (0,26 мл) добавляли к раствору 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-амина (50 мг) в дибромметане (1,26 мл) при 0°C в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и твердое вещество промывали этилацетатом/водой. Фильтрат и промывки объединяли, и добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат), получая, таким образом, 6-бром-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин (10,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 290,292.

[0211] <0010-3>



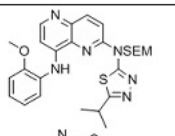
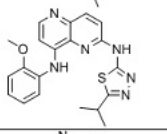
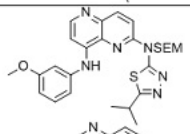
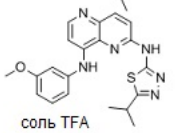
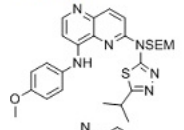
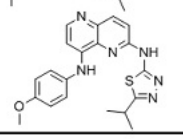
[0212] 5-Изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,5 мг) и карбонат калия (3,6 мг) добавляли к раствору 6-бром-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразина (5,0 мг) в диметилсульфоксиде (0,35 мл), а затем перемешивали при 130°C в течение 8 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты-0,1% раствор ацетонитрила муравьиной кислоты), и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-изопропил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминоформиат (1,1 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 9,09 (1H, с), 8,56 (1H, с), 8,36 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,03 (3H, с), 3,98-3,96 (1H, м), 1,50 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 353.

[0213] <Примеры 0011-0013>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0004-6 и 0004-7.

Пример No			
0011	0011-1		MSm/z(M+H):523.
	0011-2		^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.41(1H,d,J=6.6Hz),8.28(1H,d,J=9.2Hz),7.73-7.68(2H,m),7.40-7.37(2H,m),7.29(1H,d,J=8.6Hz),7.21-7.15(1H,m),3.97(3H,s),3.43(1H,t,J=6.9Hz),1.45(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):393.
0012	0012-1		MSm/z(M+H):523.
	0012-2	 соль TFA	^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.42(1H,d,J=7.3Hz),8.29(1H,d,J=9.2Hz),7.74(1H,d,J=9.2Hz),7.52(1H,t,J=7.9Hz),7.40(1H,d,J=6.6Hz),7.18(2H,m,J=4.6Hz),7.02(1H,dd,J=8.3,1.7Hz),3.88(3H,d,J=2.0Hz),3.44(1H,t,J=6.9Hz),1.45(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):393.
0013	0013-1		MSm/z(M+H):523.
	0013-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.40(1H,d,J=5.3Hz),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.12(1H,s),7.52(1H,d,J=9.2Hz),7.45(2H,d,J=9.2Hz),7.07(3H,m,J=7.9,3.7Hz),3.80(3H,s),3.41(1H,t,J=6.9Hz),1.38(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):393.

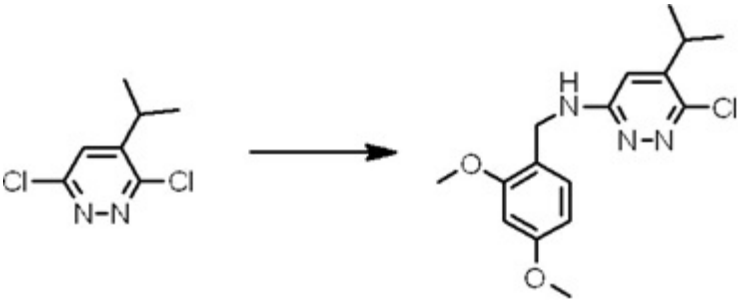
[0214] <Пример 0014>

<0014-1>

[0215] Изомасляную кислоту (4,67 мл) и нитрат серебра (1,15 г) добавляли к раствору 3,6-дихлорпиридазина (5 г) в воде (168 мл)/серной кислоте (7,4 мл), и к нему по каплям добавляли раствор пероксидосульфата аммония (26 г) в воде (84 мл) при комнатной температуре в течение 20 минут, а затем перемешивали при 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, доводили значение pH до 8, добавляя аммиачную воду, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазин (6,33 г) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 191.

[0216] <0014-2>

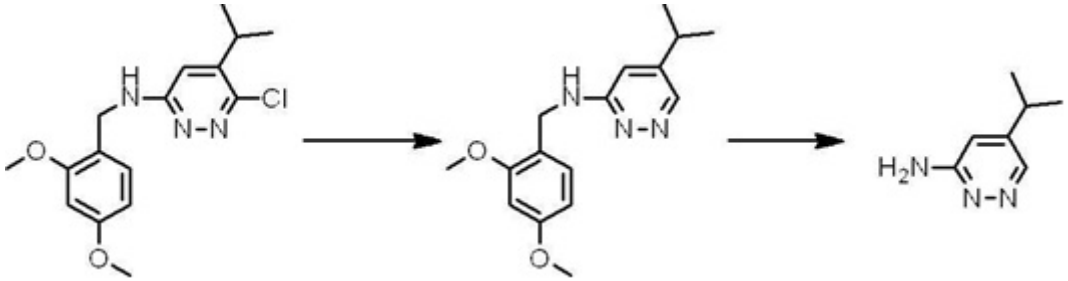


[0217] 2,4-Диметоксибензиламин (10 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (14,9

мл) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-изопропилпиридазина (6,33 г) в 1,4-диоксане (66 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-изопропилпиридазин-3-амин (2,64 г) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 322.

[0218] <0014-3>

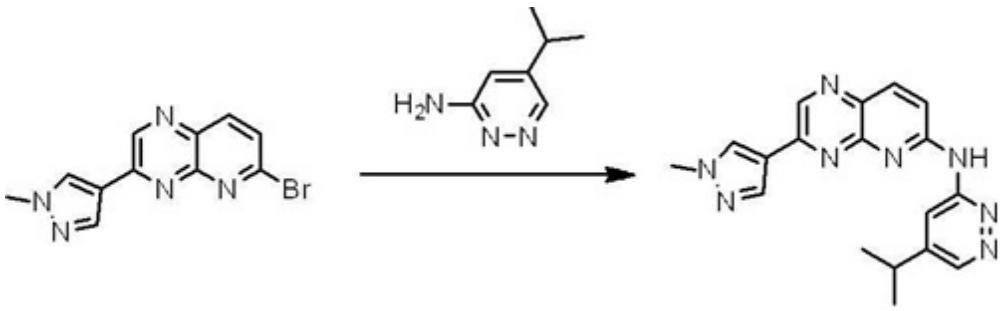


[0219] Смесь 10% палладий/уголь (0,5 г), 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-изопропилпиридазин-3-амина (2,64 г) и метанола (27,3 мл) в уксусной кислоте (0,94 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов в атмосфере водорода под давлением (0,8 МПа). Кроме того, к смеси добавляли уксусную кислоту (3,76 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 2,5 часов в атмосфере водорода под давлением (0,8 МПа). Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, оранжевое масляное вещество (4,33 г).

Воду (0,82 мл) и трифторуксусную кислоту (8,2 мл) добавляли к полученному оранжевому масляному веществу (4,33 г), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и твердое вещество промывали этилацетат/метанол. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропилпиридазин-3-амин (0,97 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 138.

[0220] <0014-4>



[0221] 1,4-Диоксан (0,79 мл) добавляли к смеси 6-бром-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) пиридо[2,3-b]пиразин (11,4 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (8,1 мг), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3,6 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (4,5 мг), и карбоната цезия (32 мг), после чего проводили

взаимодействие при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[2,3-b]пиразин-6-амин (1,3 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,93 (1H, с), 9,13 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, с), 8,60 (1H, с), 8,28 (2H, м, J=4,6 Гц), 7,82 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,96 (3H, с), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 347.

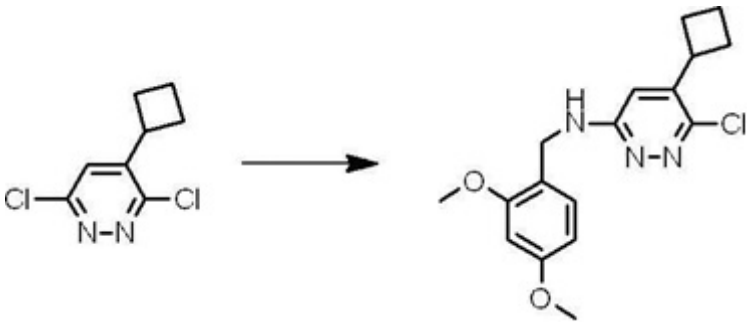
[0222] <Пример 0015>

<0015-1>

[0223] 3,6-Дихлор-4-циклобутилпиридазин получали в виде светло-желтого масляного вещества так же, как описано в примере 0014-1.

MS m/z (M+H): 204.

[0224] <0015-2>

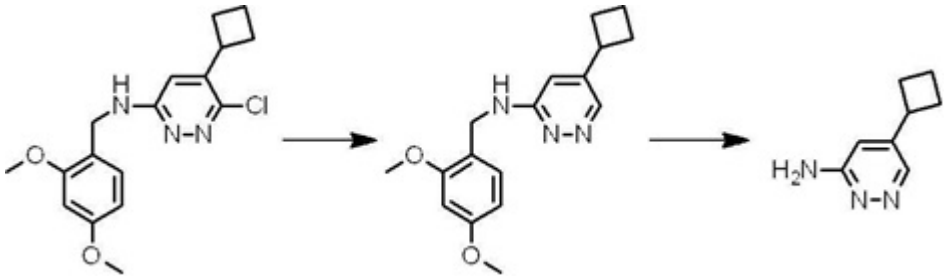


[0225] 2,4-Диметоксибензиламин (1,48 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (2,2 мл) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-циклобути

лпиридазина (0,99 г) в 1,4-диоксане (7 мл), после чего проводили взаимодействие при 145°C в течение 45 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-циклобутилпиридазин-3-амин (274 мг).

MS m/z (M+H): 334.

[0226] <0015-3>

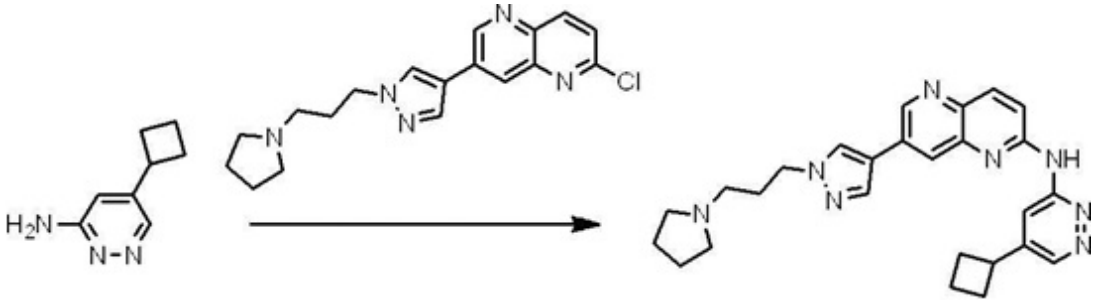


[0227] Раствор смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-циклобутилпиридазин-3-амина (274 мг) в метаноле (20,5 мл)/уксусной кислоте (2 мл) подвергали взаимодействию, используя аппарат проточного типа для реакции гидрирования (30 бар, 1,0 мл/мин, 55°C, 10% Pd/C). Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, светло-желтое масляное вещество.

Воду (0,25 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к полученному светло-желтому масляному вещество, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и твердое вещество промывали этилацетат/метанол. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-хлороформ, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклобутилпиридазин-3-амин (129 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 150.

[0228] <0015-4>



[0229] 1,4-Диоксан (0,89 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил) пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (15,2 мг), 5-циклобутилпиридазин-3-амина (10,1 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4,2 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (5,3 мг) и карбоната цезия (36,3 мг), после чего проводили взаимодействие при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель) и препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты-0,1% раствор ацетонитрила муравьиной кислоты), и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N-(5-циклобутилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил) пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-аминоформиат (0,8 мг) в виде коричного твердого вещества.

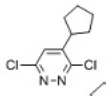
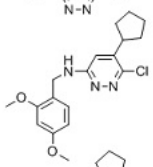
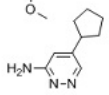
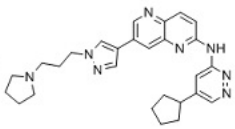
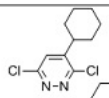
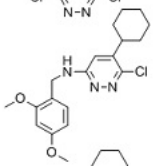
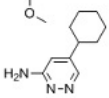
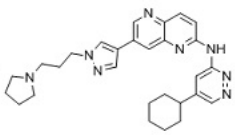
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,71 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,69 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,52 (1H, с), 8,21 (3H, д, J=2,0 Гц), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,24 (2H, т, J= 6,6 Гц), 3,67 (1H, т, J=8,6 Гц), 2,71(8H, д, J=9,2 Гц), 2,47-2,41 (2H, м), 2,24 (2H, м, J=9,1,2,2

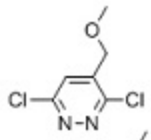
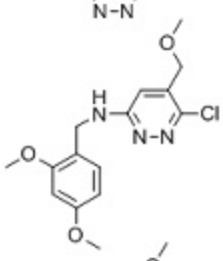
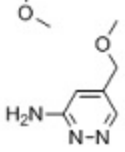
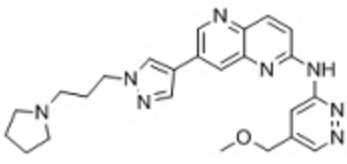
Гц), 2,11-2,05 (4H, м), 1,78-1,75 (2H, м).

MS m/z (M+H): 455.

[0230] <Примеры 0016- 0018>

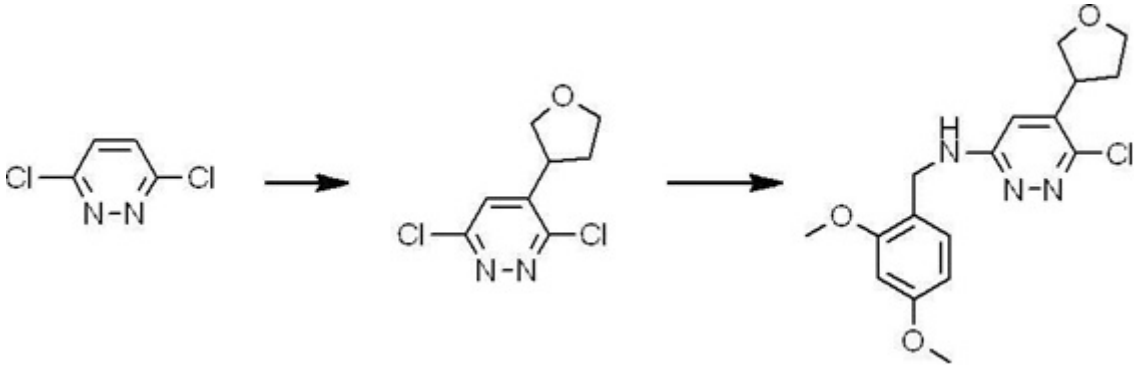
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0015-1-0015-4.

Пример No			
0016	0016-1		MSm/z(M+H):217.
	0016-2		MSm/z(M+H):348.
	0016-3		MSm/z(M+H):164.
	0016-4		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.84(1H,d,J=2.0Hz),8.70(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.19(3H,m),7.71(1H,d,J=8.6Hz),4.23(2H,t,J=6.9Hz),3.12(1H,t,J=7.9Hz),2.55-2.52(6H,m),2.17-1.63(14H,m). MSm/z(M+H):469.
0017	0017-1		MSm/z(M+H):231.
	0017-2		MSm/z(M+H):362.
	0017-3		MSm/z(M+H):178.
	0017-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.75(1H,brs),8.48(1H,s),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.13(1H,d,J=2.0Hz),7.96(2H,d,J=5.9Hz),7.54(1H,d,J=9.2Hz),4.36(2H,t,J=6.6Hz),3.10-3.06(3H,m),2.96(2H,t,J=7.6Hz),2.62(2H,s),2.45-2.35(2H,m),2.25-1.82(14H,m),1.50-1.37(3H,m). MSm/z(M+H):483.

0018	0018-1		MSm/z(M+H):193.
	0018-2		MSm/z(M+H):324.
	0018-3		MSm/z(M+H):140.
	0018-4		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.81(1H,s),9.05(1H,d,J=2.0Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,s),8.51(1H,s),8.23(2H,m),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.61(2H,s),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.44(3H,s),2.41-2.39(6H,m),2.01(2H,t,J=6.9Hz),1.71-1.67(4H,m). MSm/z(M+H):445.

[0231] <Пример 0019>

<0019-1>

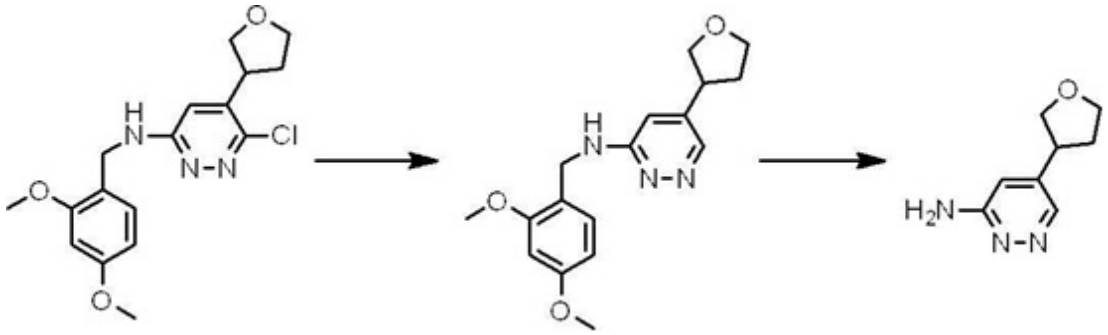


[0232] Коричневое масляное вещество (1,54 г) получали так же, как описано в примере 0014 за исключением того, что вместо изомасляной кислоты, использованной в примере 0014, использовали тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту.

2,4-Диметоксибензиламин (2,1 мл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,2 мл) добавляли к раствору полученного коричневого масляного вещества (1,54 г) в 1,4-диоксане (14 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридазин-3-амин (348 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 350.

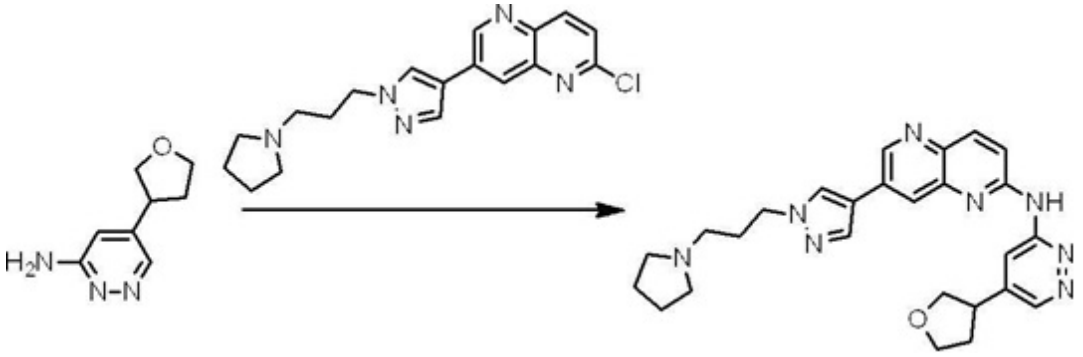
[0233] <0019-2>



[0234] 5-(Тетрагидрофуран-3-ил)пиридазин-3-амин получали в виде светло-оранжевого твердого вещества так же, как описано в примере 0016-3.

MS m/z (M+H): 166.

[0235] <0019-3>



[0236] 7-(1-(3-(Пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-(тетрагидрофуран-

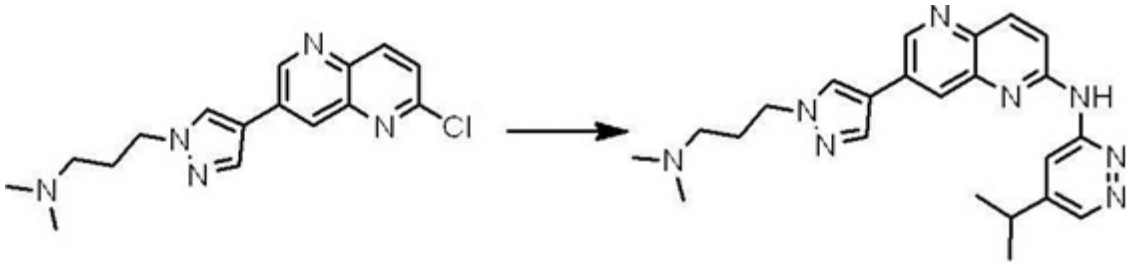
3-ил)пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде оранжевого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,96 (2H, м), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,97 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,29-4,24 (4H, м), 4,07-3,93 (3H, м), 2,57-2,47 (7H, м), 2,16-2,13 (3H, м), 1,82-1,80 (4H, м).

MS m/z (M+H): 471.

[0237] <Пример 0020>

<0020-1>



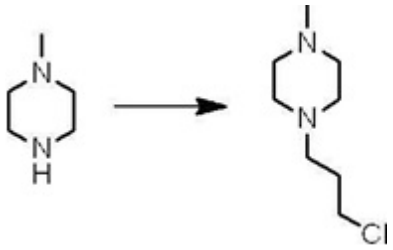
[0238] 7-(1-(3-(Диметиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (0,7 мг) получали в виде оранжевого твердого вещества так же, как описано в примере 0018, за исключением того, что вместо 2-хлор-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина применяемого в примере 0018 использовали 3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилпропан-1-амин, и вместо 5-(метоксиметил)пиридазин-3-амина, применяемого в примере 0018, использовали 5-изопропилпиридазин-3-амин.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93-8,81 (3H, м), 8,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,97 (1H, с), 7,90 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,34 (1H, т, J=5,6 Гц), 4,31 (3H, т, J=6,9 Гц), 3,45 (1H, с), 3,06-3,03 (1H, м), 2,41-2,37 (2H, м), 2,32 (6H, с), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 417.

[0239] <Пример 0021>

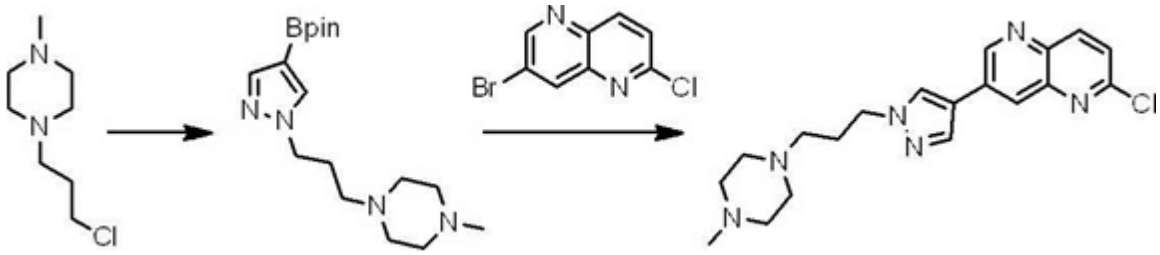
<0021-1>



[0240] 1-Бром-3-хлорпропан (0,25 мл) добавляли к раствору 1-метилпиперазина (0,55 мл) в толуоле (2,5 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту. Водный слой собирали путем разделения, значение pH доводили до 12, добавляя 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(3-хлорпропил)-4-метилпиперазин (187 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,59 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,49(8H, т, J=7,3 Гц), 2,29 (3H, с), 1,95 (2H, т, J=6,9 Гц).

[0241] <0021-2>

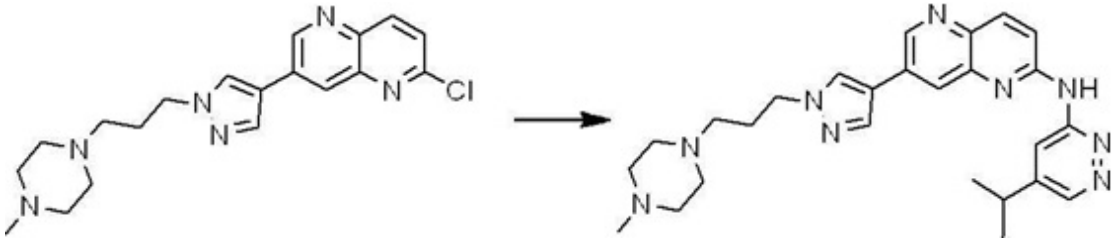


[0242] 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (351,4 мг), карбонат цезия (1,17 г), и йодид натрия (58,0 мг) добавляли к раствору смеси 1-(3-хлорпропил)-4-метилпиперазина (0,64 г) в ацетонитриле (2,4 мл)/тетрагидрофуран (1,0 мл), после чего проводили взаимодействие при 80°C в течение 19 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, оранжевое маслянное вещество (137 мг).

7-Бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (50 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (14,5 мг), и карбонат натрия (43,4 мг) добавляли к раствору смеси полученного оранжевого масляного вещества (137 мг) в 1,4-диоксане (2,0 мл)/вода (0,2 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и остаток промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (44,1 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 371.

[0243] <0021-3>



[0244] N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83-8,81 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, с), 7,97 (1H, с), 7,87 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,06 (1H, т, J=6,9 Гц), 2,51-2,47(7H, м), 2,38 (3H, т, J=6,9 Гц), 2,31 (3H, с), 2,13 (2H, кв., J=6,8 Гц), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 472.

[0245] <Пример 0022>

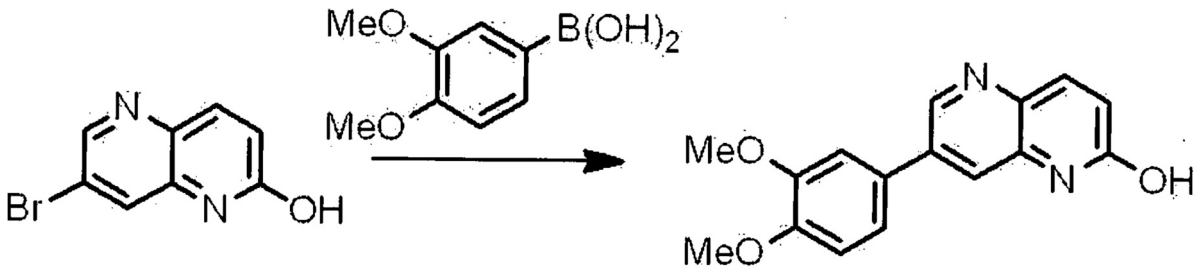
<0022-1>

[0246] Несколько капель 4 моль/л раствора хлористого водорода/1,4-диоксана (3

мл) и воды добавляли к 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридину (250 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, и промывали раствором смеси воды и гексан-этилацетата (1:1), получая, таким образом, 7-бром-1,5-нафтиридин-2-ол (190 мг) в виде серого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,96 (1H, ушир.с), 8,56 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,93 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,85 (1H, д, J=2,30 Гц), 6,79 (1H, д, J=9,9 Гц).

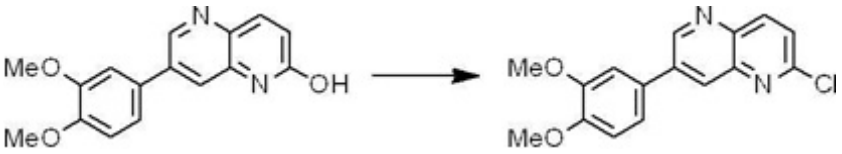
[0247] <0022-2>



[0248] 1,4-Диоксан (5 мл), 2 моль/л водный раствор карбоната натрия (0,99 мл) и бис (ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (46 мг) добавляли к смеси 7-бром-1,5-нафтиридин-2-ола (150 мг) и 3,4-диметоксифенилбороновой кислоты (150 мг) в атмосфере азота, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли смешанный растворитель хлороформ-метанол (10:1), и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин-2-ол (137 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 283.

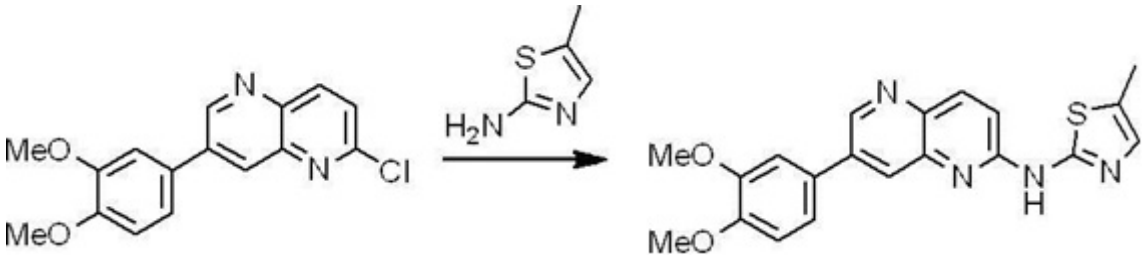
[0249] <0022-3>



[0250] Оксихлорид фосфора (4 г) добавляли в 7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин-2-ол (134 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней по каплям добавляли воду, полученный продукт нейтрализовали 5 моль/л водным раствором гидроксида натрия, и к ней добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-хлор-7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин (134 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,24 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,43 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,37 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,60 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,33 (1H, дд, J=8,3,2,1 Гц), 7,24 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,99 (3H, с), 3,97 (3H, с).

[0251] <0022-4>



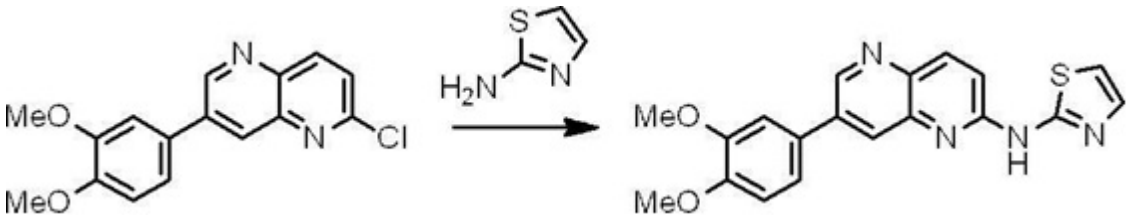
[0252] 1,4-Диоксан (2 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин (30 мг), 5-метилтиазол-2-амин (17 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (9,2 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (12 мг), и карбонат цезия (98 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N-(7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-метилтиазол-2-амин (32 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,58 (1H, ушир.с), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,35 (1H, дд, J=8,6,2,0 Гц), 7,30-7,27 (1H, м), 7,24-7,18 (2H, м), 7,05 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,03 (3H, с), 3,98 (3H, с), 2,51 (3H, с).

MS m/z (M+H): 379.

[0253] <Пример 0023>

<0023-1>



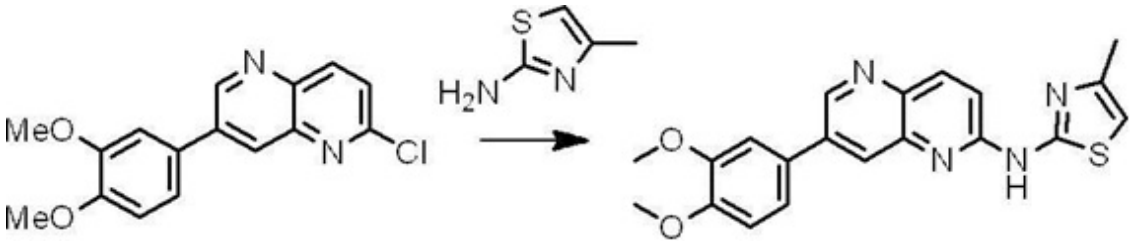
[0254] 1,4-Диоксан (2 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридина (30 мг), тиазол-2-амина (15 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (9,2 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (12 мг) и карбоната цезия (98 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N-(7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиазол-2-амин (10 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,60 (1H, ушир.с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,36 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,59 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,36-7,22 (3H, м), 7,05 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,00 (1H, д, J=3,7 Гц), 4,03 (3H, с), 3,98 (3H, с).

MS m/z (M+H): 365.

[0255] <Пример 0024>

<0024-1>



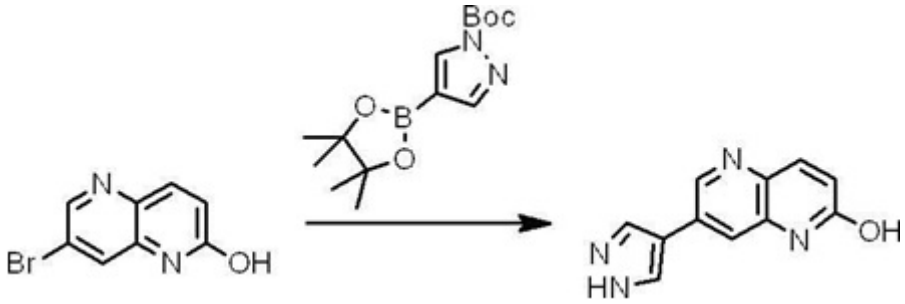
[0256] 1,4-Диоксан (2 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридина (30 мг), 4-метилтиазол-2-амина (17 мг), трис(дибензилиденацетон) дипалладия (0) (9,2 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (12 мг) и карбоната цезия (98 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N-(7-(3,4-диметоксифенил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-4-метилтиазол-2-амин (10 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,01 (1H, с), 8,33 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,52 (1H, с), 6,09 (1H, с), 4,02 (3H, с), 3,97 (4H, с), 2,40 (3H, с).

MS m/z (M+H): 379.

[0257] <Пример 0025>

<0025-1>



[0258] 2 моль/л Водный раствор карбонат натрия (1,3 мл) и 1,4-диоксан (6,0 мл) добавляли к смеси 7-бром-1,5-нафтиридин-2-ола (190 мг), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (376 мг), и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (60 мг) в атмосфере азота, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ол (190 мг) в виде серого твердого вещества.

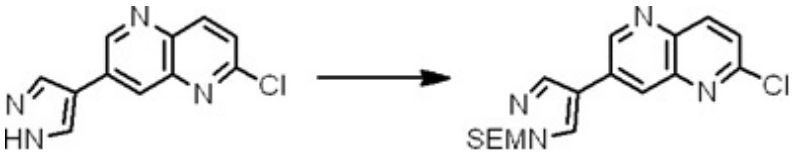
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 13,23 (1H, ушир.с), 11,84 (1H, ушир.с), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,20 (2H, ушир.с), 7,90 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,66 (1H, д, J=9,9 Гц).

[0259] <0025-2>

[0260] Оксихлорид фосфора (1,7 г) добавляли к 7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-олу (50 мг) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут, и перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и полученный продукт нейтрализовали 5 моль/л водным раствором гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (40 мг) в виде серого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 231,233.

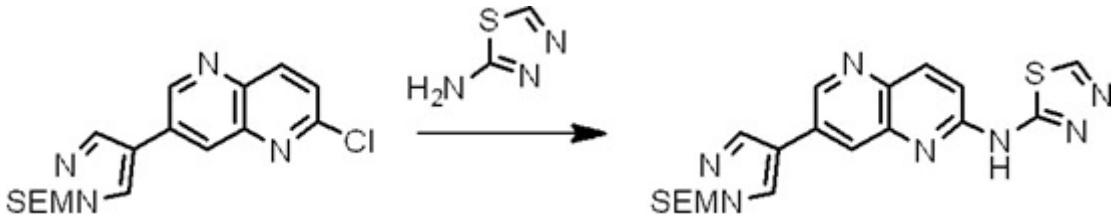
[0261] <0025-3>



[0262] N,N-Диметилформамид (2 мл) добавляли к 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридину (15 мг) в атмосфере азота, и к ней добавляли 60% гидрид натрия (3 мг) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (14 мкл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (6 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 361,363.

[0263] <0025-4>



[0264] N-(7-(1-((2-(Триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 13,10 (1H, ушир.с), 8,98 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, с), 8,35 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,28 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,06 (1H, с), 8,03 (1H, с), 7,80 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,53 (2H, с), 3,68-3,63 (2H, м), 0,99-0,94 (2H, м), 0,01 (9H, с).

MS m/z (M+H): 426.

[0265] <Пример 0026>

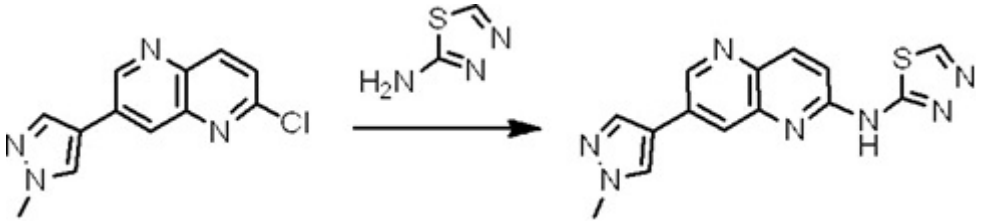
<0026-1>

[0266] 2-Хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (65 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде в атмосфере азота, и к ней добавляли 60% гидрид натрия (17 мг)

при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 30 минут при охлаждении на льду. К реакционной смеси добавляли метилйодид (36 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (20 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 245,247.

[0267] <0026-2>



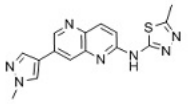
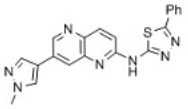
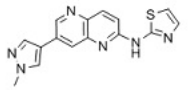
[0268] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,17 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,52 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,20 (1H, с), 7,44 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,93 (3H, с).

MS m/z (M+H): 310.

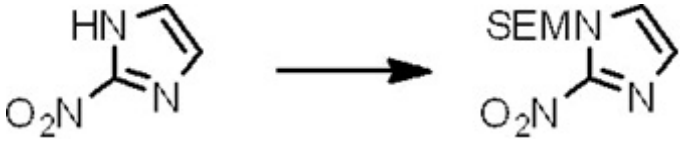
[0269] <Примеры 0027-0029>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No			
0027	0027-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.01(1H,brs),9.06(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.31(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=8.9Hz),8.20(1H,s),7.39(1H,d,J=8.9Hz),3.92(3H,s),2.66(3H,s). MS m/z(M+H):324.
0028	0028-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :12.34(1H,brs),9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.54(1H,s),8.46(1H,s),8.27(1H,d,J=9.2Hz),8.25(1H,s),8.06-8.03(2H,m),7.60-7.52(3H,m),7.43(1H,d,J=9.2Hz),3.94(3H,s). MS m/z(M+H):386.
0029	0029-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :11.80(1H,brs),9.04(1H,d,J=1.7Hz),8.51(1H,s),8.28(1H,d,J=1.7Hz),8.22-8.19(2H,m),7.50(1H,d,J=3.3Hz),7.39(1H,d,J=9.2Hz),7.18(1H,d,J=3.3Hz),3.92(3H,s). MS m/z(M+H):309.

[0270] <Пример 0030>

<0030-1>

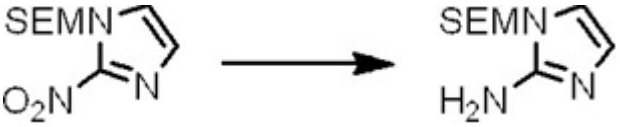


[0271] Тетрагидрофуран (10 мл) добавляли в 2-нитро-1H-имидазол (226 мг) в атмосфере азота, к нему добавляли 60% гидрид натрия (96 мг) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 30 минут при охлаждении на льду, и, после этого к смеси добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (421 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным

водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол (460 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,36 (2H, м), 5,84 (2H, с), 3,73-3,68 (2H, м), 1,06-1,003 (2H, м), 0,07 (9H, с).

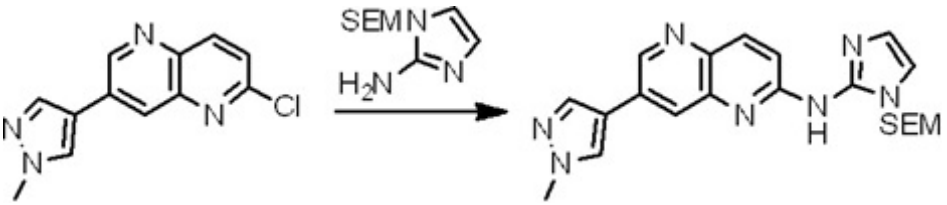
[0272] <0030-2>



[0273] 2-Нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол (176 мг) растворяли в метаноле (15 мл), и полученный продукт взаимодействовал с помощью устройства проточного типа для реакции гидрирования (атмосферное давление, 1,0 мл/мин, комнатная температура, 10% Pd/C). Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-амин (150 мг) в виде коричневого масляного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,61 (1H, д, J=1,7 Гц), 6,56 (1H, д, J=1,7 Гц), 5,07 (2H, с), 4,19 (2H, ушир.с), 3,54-4,48 (2H, м), 0,93-0,87 (2H, м), 0,00 (9H, с).

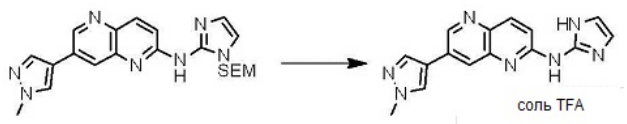
[0274] <0030-3>



[0275] 1,4-Диоксан (2 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (20 мг), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-амина (26 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (7,5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (9,5 мг) и карбоната цезия (80 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (15 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 422.

[0276] <0030-4>



[0277] 7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (15 мг) растворяли в смешанном растворителе (4,1 мл) метиленхлорид-этанол-трифторуксусная кислота (3:0,1:1), а затем перемешивали

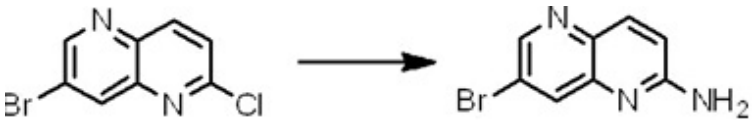
при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трифторацетат (1,8 мг) N-(1H-имидазол-2-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 9,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,28 (1H, с), 8,08 (1H, с), 7,40 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,23 (2H, с), 4,01 (3H, с).

MS m/z (M+H): 292.

[0278] <Пример 0031>

<0031-1>

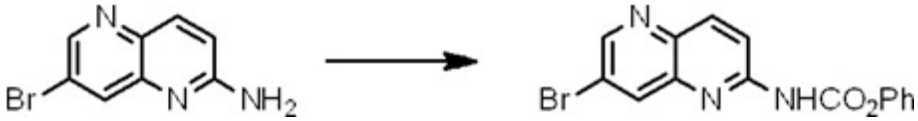


[0279] Раствор смеси 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (100 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) и 25% водный раствор аммиака перемешивали при 120°C в течение 3 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат, насыщенный водным раствором хлорида натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 7-бром-1,5-нафтиридин-2-амин (90 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,53 (1H, д), 8,02 (1H, д), 7,92 (1H, д), 7,01 (1H, д), 6,94 (1H, с).

MS m/z (M+H): 224,226.

[0280] <0031-2>



[0281] Пиридин (9 мл) добавляли к смеси 7-бром-1,5-нафтиридин-2-амина (300 мг) и фенилхлорформиата (280 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К смеси добавляли фенилхлорформиат (140 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, фенил (7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат (310 мг) в виде белого твердого вещества.

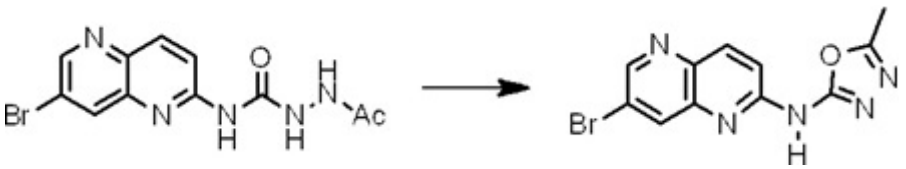
MS m/z (M+H): 344,346.

[0282] <0031-3>

[0283] Фенил (7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат (20 мг) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), и к нему добавляли ацетогидразид (6,5 мг), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-ацетил-N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)гидразинкарбоксамид (14 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 324,326.

[0284] <0031-4>



[0285] Оксихлорид фосфора (2,5 г) добавляли в 2-ацетил-N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)гидразинкарбоксамид (50 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней по каплям добавляли воду. Полученный продукт нейтрализовали 5 моль/л водным раствором гидроксида натрия, и к нему добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин (34 мг) в виде желтого твердого вещества.

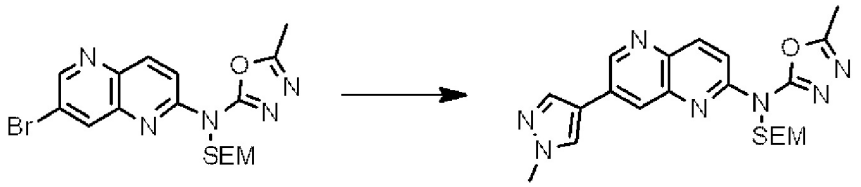
MS m/z (M+H): 306,308.

[0286] <0031-5>

[0287] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-амин (31 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере азота, и к нему добавляли 60% гидрид натрия (6 мг) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси, добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (14 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-метил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (20 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,19 (1H, д, J=9,9 Гц), 5,77 (2H, с), 3,82-3,75 (2H, м), 2,56 (3H, с), 0,99-0,94 (2H, м), -0,05 (9H, с).

[0288] <0031-6>



[0289] 1,4-Диоксан (2 мл) и 2 моль/л водный раствор карбоната натрия (69 мкл) добавляли к смеси N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-метил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (20 мг), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (14 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (3,2 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида

натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-метил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин (18 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 438.

[0290] <0031-7>

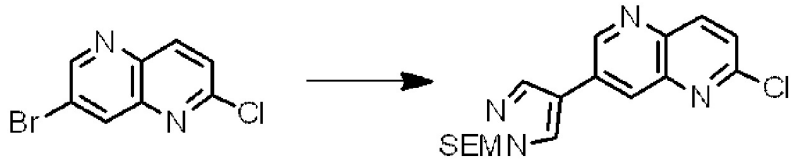
[0291] Смешанный растворитель (4,1 мл) хлороформ-этанол-трифторуксусной кислоты (3:0,1:1) добавляли к 5-метил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амину (18 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и смешанный растворитель метанол-этилацетат добавляли к полученному остатку. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 5-метил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина (5 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,49 (1H, с), 8,29-8,26 (2H, м), 8,18 (1H, с), 7,96-7,84 (1H, м), 3,92 (3H, с), 2,46 (3H, с).

MS m/z (M+H): 308.

[0292] <Пример 0032>

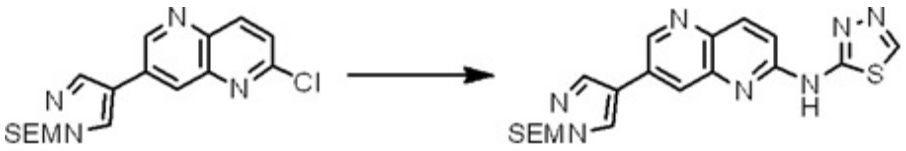
<0032-1>



[0293] 1,4-Диоксан (2 мл) и 2 моль/л водный раствор карбоната натрия (315 мкл) добавляли к смеси 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (77 мг), и бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфино)дихлорпалладия (II) (15 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (57 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,15 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35-8,31 (2H, м), 8,04 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,53 (2H, с), 3,68-3,63 (2H, м), 0,99-0,93 (2H, м), 0,00 (9H, с).

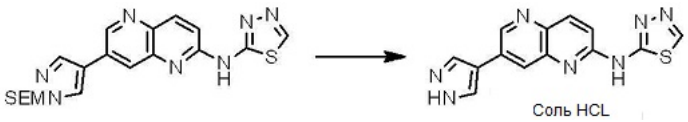
[0294] <0032-2>



[0295] 1,4-Диоксан (3 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (57 мг), 1,3,4-тиадиазол-2-амина (24 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (14 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (18 мг) и карбоната цезия (154 мг) в атмосфере азота, а затем перемешивали при 100°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (23 мг).

MS m/z (M+H): 426.

[0296] <0032-3>



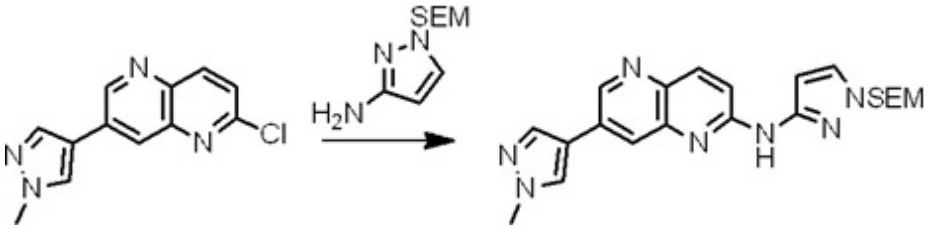
[0297] Этанол (3 мл) и 3 моль/л хлористоводородную кислоту (3 мл) добавляли к N-(7-(1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (23 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли метанол и этилацетат, и полученное твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид N-(7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,30 (1H, ушир.с), 9,19-9,18 (2H, м), 8,46 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,44 (2H, с), 8,33 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,49 (1H, д, J=9,2 Гц).

MS m/z (M+H): 296.

[0298] <Пример 0033>

<0033-1>

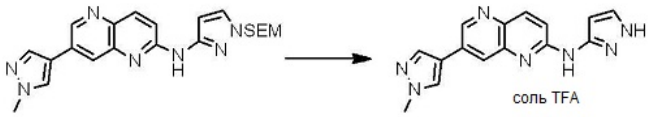


[0299] 1,4-Диоксан (3 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (15 мг), 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-амина (20 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5,5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (6,9 мг) и карбоната цезия (59 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (11 мг) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (14 мг) добавляли к смеси, а затем перемешивали при 150°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный

аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, хлороформ-метанол, NH силикагель), и дополнительно очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (4 мг) в виде масляного вещества.

MS m/z (M+H): 422.

[0300] <0033-2>



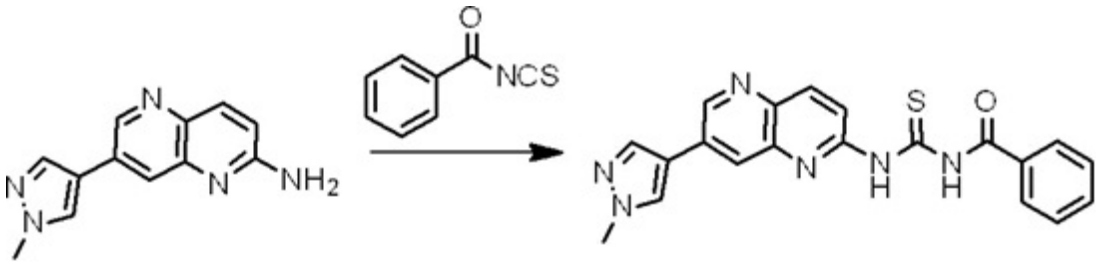
[0301] 7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (4 мг) растворяли в смешанном растворителе (2,3 мл) хлороформ-трифторуксусная кислота-этанол (1:1:0,3), а затем перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали этилацетатом, получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1H-пиразол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-аминтрифторацетат (2 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,84 (1H, ушир.с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,48 (1H, с), 8,39 (1H, ушир.), 8,20-8,17 (2H, м), 7,78 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,40 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,75 (1H, с), 3,95 (3H, с).

MS m/z (M+H): 292.

[0302] <Пример 0034>

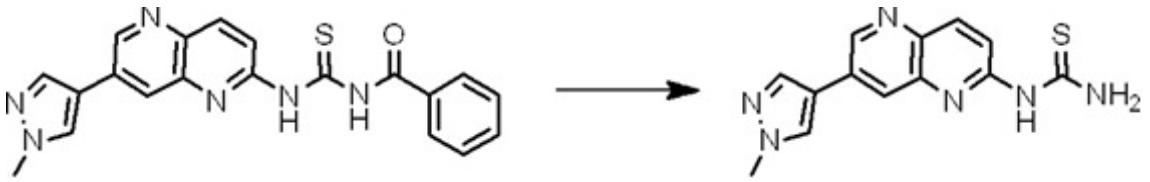
<0034-1>



[0303] 7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (201 мг) растворяли в 1,4-диоксане (8,9 мл), и к нему добавляли бензоил изотиоцианат (0,24 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и перемешивали при 55°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этилацетат добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамотиоил) бензамид (232 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 389.

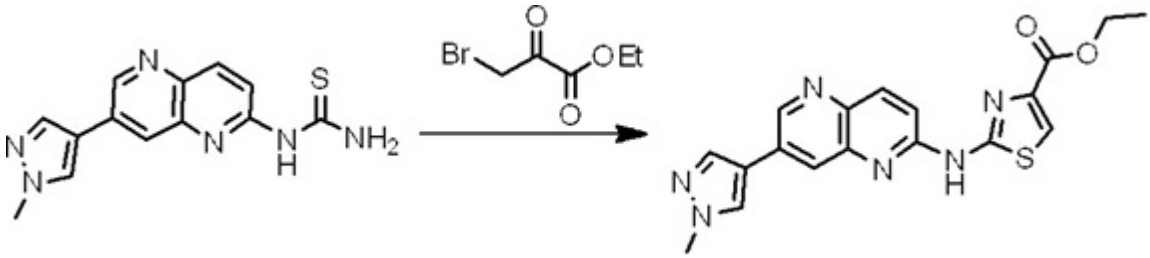
[0304] <0034-2>



[0305] N-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамотиоил)бензамид (50 мг) растворяли в 1,4-диоксане (1,3 мл) и к нему добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,14 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 1-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиомочевину (22 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 285.

[0306] <0034-3>



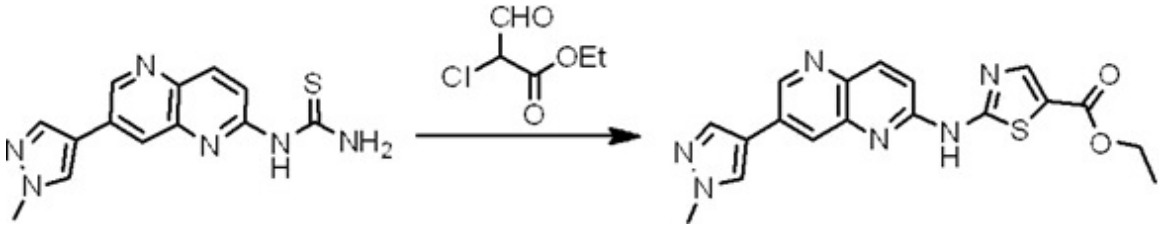
[0307] 1-(7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиомочевину (20 мг) и этил 3-бром-2-оксопропаноат (8,8 мл) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), а затем перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, этил 2-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)тиазол-4-карбоксилат (16 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,28 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,51 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,19 (1H, с), 8,04 (1H, с), 7,33 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,30 (2H, кв.,J=7,0 Гц), 3,92 (3H, с), 1,32 (3H, т, J=7,0 Гц).

MS m/z (M+H): 381.

[0308] <Пример 0035>

<0035-1>



[0309] 1-(7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиомочевину (20 мг) и этил 2-хлор-3-оксопропаноат (10 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель

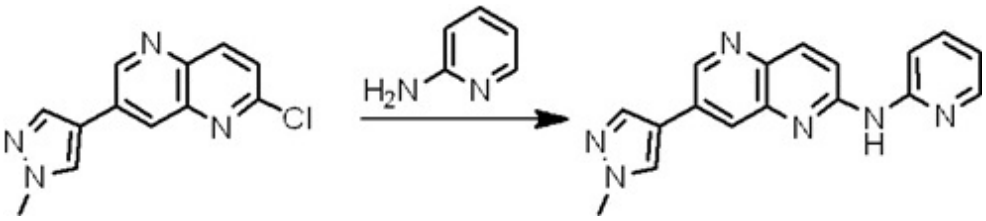
дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смешанном растворителе хлороформ-метанол, и к ней добавляли этилацетат. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, этил 2-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)тиазол-5-карбоксилат (8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,35 (1H, с), 9,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,58 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,24 (1H, с), 8,17 (1H, с), 7,45 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,33 (2H, кв.,J=7,0 Гц), 3,93 (3H, с), 1,34 (3H, т, J=7,0 Гц).

MS m/z (M+H): 381.

[0310] <Пример 0036>

<0036-1>



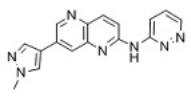
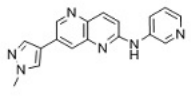
[0311] 1,4-Диоксан (2 мл) добавляли к смеси 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (12 мг), 2-аминопиридина (7 мг), трет-бутоксида калия (16 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4,5 мг) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (5,6 мг) в атмосфере азота, и реакционный сосуд герметизировали, а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (4 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,25 (1H, с), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,62 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,48 (1H, с), 8,32-8,30 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,17 (1H, с), 8,15 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,83-7,77 (1H, м), 7,67 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,03-6,99 (1H, м), 3,92 (3H, с).

MS m/z (M+H): 303.

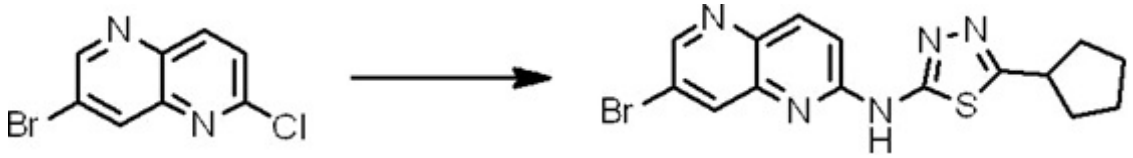
[0372] <Примеры 0037 и 0038>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0036-1.

Пример No			
0037	0037-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.81(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.95-8.87(2H,m),8.47(1H,s),8.29(1H,d,J=2.0Hz),8.22(1H,d,J=9.2Hz),8.17(1H,s),7.70-7.64(2H,m),3.92(3H,s). MSm/z(M+H):304.
0038	0038-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.82(1H,s),9.11(1H,d,J=2.6Hz),8.96(1H,d,J=2.0Hz),8.57-8.53(1H,m),8.48(1H,s),8.24(1H,d,J=2.0Hz),8.21(1H,dd,J=4.6,1.3Hz),8.17(1H,s),8.11(1H,d,J=9.2Hz),7.38(1H,dd,J=8.6,4.6Hz),7.24(1H,d,J=9.2Hz),3.91(3H,s). MSm/z(M+H):303.

[0312] <Пример 0039>

<0039-1>



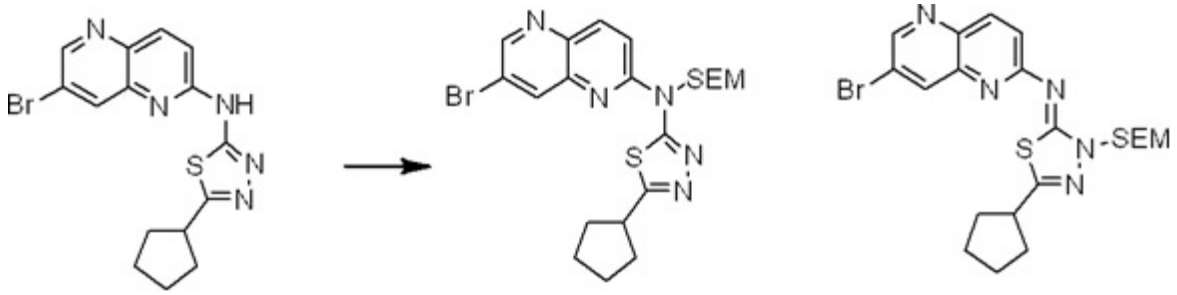
[0313] Раствор 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (2,04 г), 5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (1,41 г) и карбоната калия (1,73 г) в диметилсульфоксиде (16 мл) перемешивали при 130°C в течение 3 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,92 г).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,20 (1H, с), 8,84 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,31 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,51 (1H, д, J=9,3 Гц), 3,56-3,40 (1H, м), 2,22-2,08 (2H, м), 1,94-1,34 (6H, м).

MS m/z (M+H): 376,378.

[0314] <Пример 0040>

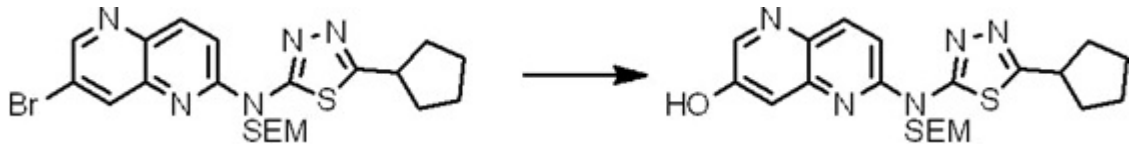
<0040-1>



[0315] В раствор N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (1,21 г) и 2-(хлорметокси)этилтриметилсилана (0,846 мл) в N-метилпирролидоне (32 мл) добавляли 60% гидрид натрия (256 мг) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (601 мг) и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амин (206 мг).

MS m/z (M+H): 506,508, 506,508.

[0316] <0040-2>



[0317] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (200 мг), бис(пинаколато)дибора (150 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (32 мг) и ацетата калия (77 мг) в 1,4-диоксане (2,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли 30% водный раствор пероксида водорода (0,1 мл) и водный раствор насыщенного

гидрокарбоната натрия (1,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ол (99 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 444.

[0318] <0040-3>

Соль HCL

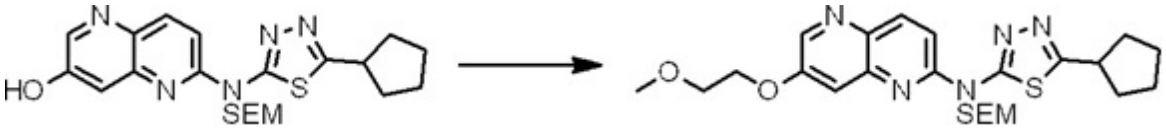
[0319] Метанол (0,5 мл), 12 моль/л хлористоводородную кислоту (0,5 мл), 1,4-диоксан (0,25 мл), N-метилпирролидон (0,125 мл), и метанол (0,5 мл) добавляли к 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-олу (10 мг), а затем перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли диизопропиловый эфир и воду, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ола (2,9 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06-11,80 (1H, ушир.с), 10,74-10,56 (1H, ушир.с), 8,44 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,17 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,43 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,25 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,54-3,38 (1H, м), 2,22-2,08 (2H, м), 1,90-1,62 (6H, м).

MS m/z (M+H): 314.

[0320] <Пример 0041>

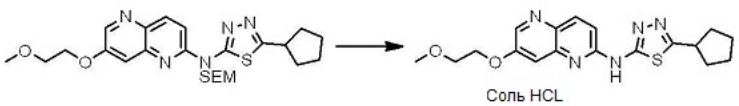
<0041-1>



[0321] 1-Бром-2-метоксиэтан (0,0064 мл) добавляли к смеси 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ола (20 мг) и карбоната калия (19 мг) в N-метилпирролидоне (0,5 мл), а затем перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (13 мг).

MS m/z (M+H): 502.

[0322] <0041-2>



Соль HCL

[0323] К раствору 5-циклопентил-N-(7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-(

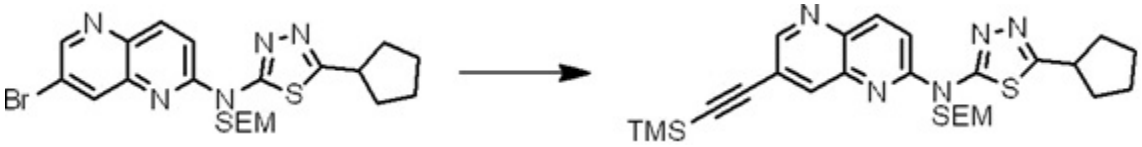
(2-триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (13 мг) в метаноле (1,2 мл) добавляли 12 моль/л хлористоводородной кислоты (0,4 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли диизопропиловый эфир и воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 5-циклопентил-N-(7-(2-метоксиэтокси)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (3,3 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,98 (1H, ушир.с), 8,52 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,21 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,63 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,30 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,38-4,33 (2H, м), 3,78-3,73 (2H, м), 3,52-3,36 (1H, м), 3,38 (3H, с), 2,22-2,08 (2H, м), 1,94-1,64 (6H, м).

MS m/z (M+H): 372.

[0324] <Пример 0042>

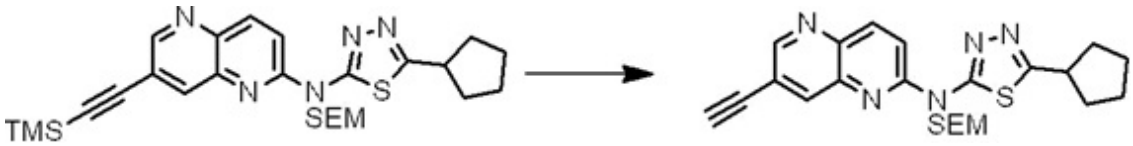
<0042-1>



[0325] Тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (16 мг), йодид меди (I) (5 мг), триэтиламин (0,049 мл), и триметилсилилацетилен (0,039 мл) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (70 мг) в тетрагидрофуране (1,5 мл), а затем перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. К смеси добавляли N-метилпирролидон (0,75 мл) и триметилсилилацетилен (0,2 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-N-(7-((триметилсилил)этинил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (65 мг).

MS m/z (M+H): 524.

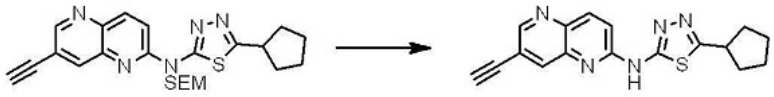
[0326] <0042-2>



[0327] Метанол (1,2 мл) добавляли к 5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-N-(7-((триметилсилил)этинил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (65 мг) и карбонату калия (34 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-этинил-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (30 мг).

MS m/z (M+H): 452.

[0328] <0042-3>



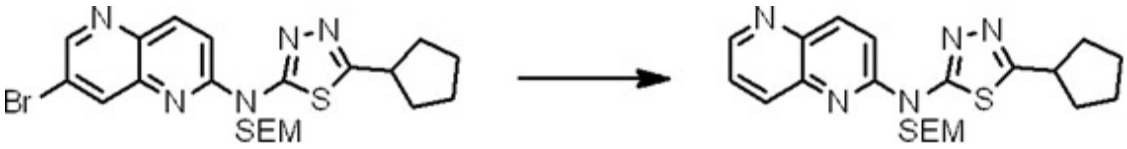
[0329] 12 моль/л Хлористоводородной кислоты (0,4 мл) добавляли к раствору 5-циклопентил-N-(7-этинил-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (13 мг) в метаноле (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли диизопропиловый эфир и воду, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 5-циклопентил-N-(7-этинил-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (2,3 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,15 (1H, ушир.с), 8,78 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,36 (1H, д,1,8 Гц), 8,31 (1H, J=9,3 Гц), 7,49 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,64 (1H, с), 3,54-3,38 (1H, м), 2,22-2,08 (2H, м), 1,92-1,64 (6H, м).

MS m/z (M+H): 322.

[0330] <Пример 0043>

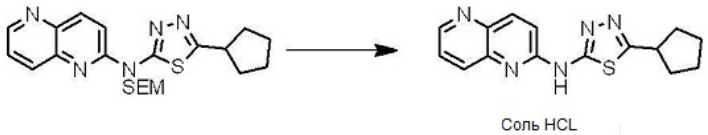
<0043-1>



[0331] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (37 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (8 мг), формиата аммония (18 мг) и триэтиламина (0,082 мл) в N-метилпирролидоне (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (21 мг).

MS m/z (M+H): 427.

[0332] <0043-2>



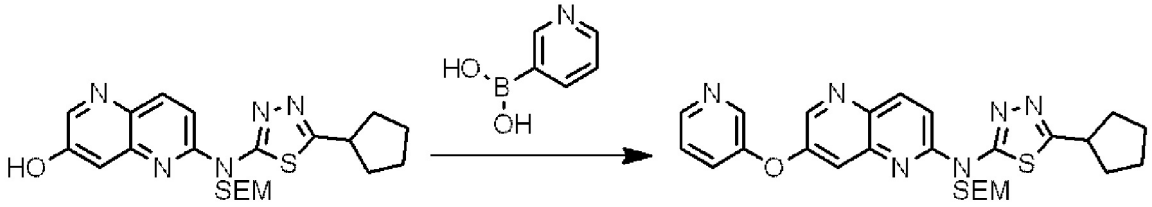
[0333] 12 моль/л Хлористоводородной кислоты (0,4 мл) добавляли к раствору 5-циклопентил-N-(1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (21 мг) в метаноле (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к нему добавляли водный диизопропиловый эфир, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 5-циклопентил-N-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (3,3 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,07 (1H, ушир.с), 8,79-8,76 (1H, м), 8,30 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,24 (1H, д,8,1 Гц), 7,72-7,67 (1H, м), 7,49 (1H, д,9,3 Гц), 3,54-3,38 (1H, м), 2,22-2,08 (2H, м), 1,92-1,64 (6H, м).

MS m/z (M+H): 298.

[0334] <Пример 0044>

<0044-1>



[0335] Смесь 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ола (20 мг), 3-пиридилбороновой кислоты (8 мг), ацетата меди (II) (25 мг), молекулярного сита 4А (20 мг) и триэтиламина (0,063 мл) в дихлорметане (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и перемешивали при 50°С в течение 5 дней. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-((пиридин-3-ил)окси)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (3,5 мг).

MS m/z (M+H): 521.

[0336] <0044-2>

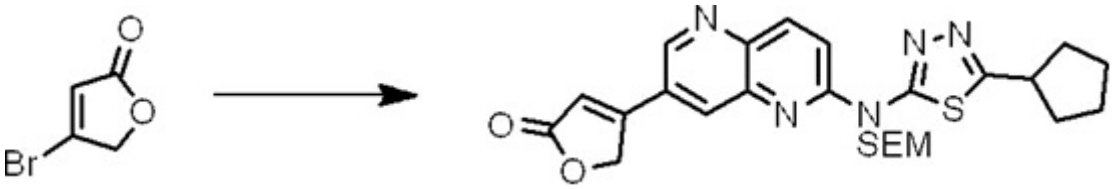
[0337] 12 моль/л Хлористоводородной кислоты (0,4 мл) добавляли к раствору 5-циклопентил-N-(7-((пиридин-3-ил)окси)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (3,5 мг) в метаноле (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к ней добавляли диизопропиловый эфир, воду, водный раствор гидроксида натрия, и дихлорметан. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, гидрохлорид 5-циклопентил-N-(7-((пиридин-3-ил)окси)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (1,68 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,69 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,60-8,52 (2H, м), 8,31 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,65-7,60 (2H, м), 7,50-7,38 (2H, м), 3,58-3,50 (1H, м), 2,32-2,18 (2H, м), 2,00-1,72 (6H, м).

MS m/z (M+H): 391.

[0338] <Пример 0045>

<0045-1>



[0339] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), бис(пинаколато)дибора (15 мг), дихлорида

(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (3 мг) и ацетата калия (8 мг) в 1,4-диоксане (0,6 мл) перемешивали при 120°C в течение 50 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. 4-Бромфуран-2(5H)-он (13 мг), карбонат натрия (8 мг), и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (7 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)фуран-2(5H)-он (20 мг).

MS m/z (M+H): 510.

[0340] <0045-2>

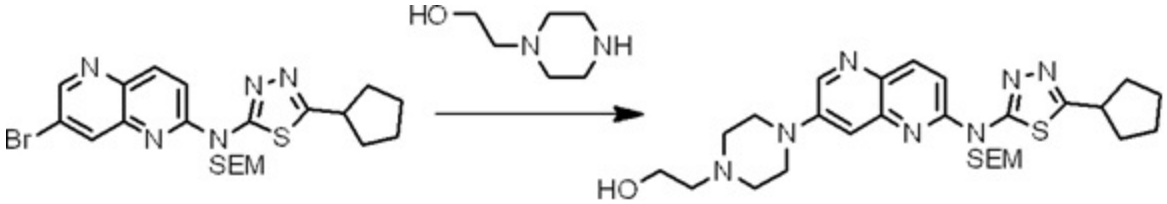
[0341] Раствор 4 моль/л хлористого водорода/1,4-диоксана (0,4 мл) добавляли к раствору 4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)фуран-2(5H)-она (20 мг) в 1,4-диоксане (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к нему добавляли диизопропиловый эфир, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)фуран-2(5H)-она (8,0 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,16 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,36 (1H, д,9,3 Гц), 7,57 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,14 (1H, с), 5,61 (2H, с), 3,54-3,44 (1H, м), 2,22-2,10 (2H, м), 1,94-1,66 (6H, м).

MS m/z (M+H): 380.

[0342] <Пример 0046>

<0046-1>

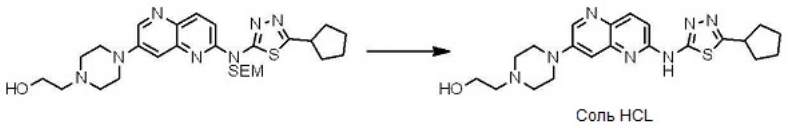


[0343] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (27 мг), 2-(пиперазин-1-ил)этанола (0,013 мл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила (5 мг) и трет-бутоксида натрия (20 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 7 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и к нему добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким

образом, 2-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)этанол (10 мг).

MS m/z (M+H): 556.

[0344] <0046-2>



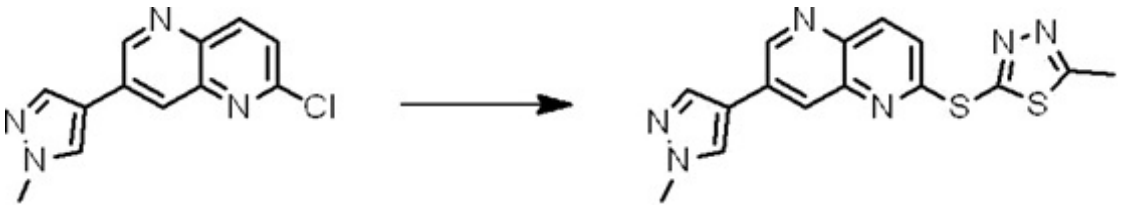
[0345] 12 моль/л Хлористоводородной кислоты (0,4 мл) добавляли к раствору 2-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)этанола (10 мг) в метаноле (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли диизопропиловый эфир и воду, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли хлороформ, метанол и этилацетат. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 2-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)этанола (2,4 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,76 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,16 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,49 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,23-4,15 (2H, м), 3,84-3,77 (2H, м), 3,66-3,52 (3H, м), 3,36-3,24 (6H, м), 2,22-2,10 (2H, м), 1,94-1,66 (6H, м).

MS m/z (M+H): 426.

[0346] <Пример 0047>

<0047-1>



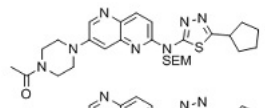
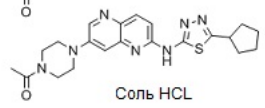
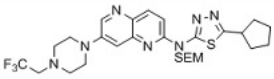
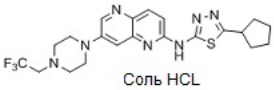
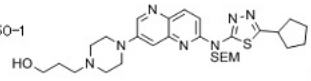
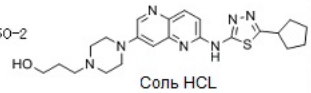
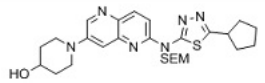
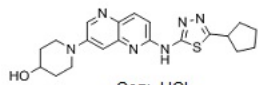
[0347] Смесь 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (10 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-тиола (17 мг) и карбоната калия (23 мг) в диметилсульфоксиде (0,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 4,5 часов и перемешивали при 100°C в течение 4,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-метил-5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол (5,9 мг).

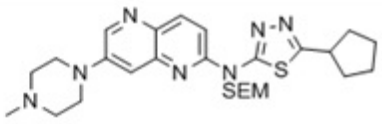
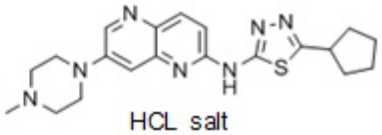
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,31 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,57 (1H, с), 8,52 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,39 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,26 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,93 (3H, с), 2,83 (3H, с).

MS m/z (M+H): 341.

[0348] <Примеры 0048-0052>

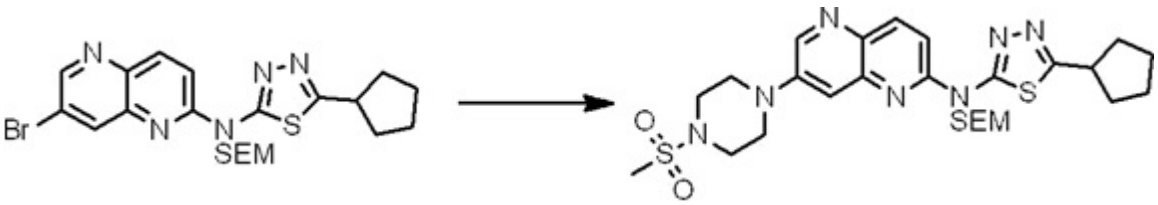
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No			
0048	0048-1		MSm/z(M+H):554.
	0048-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.78(1H,d,J=2.7Hz),8.18(1H,d,J=9.3Hz),7.52(1H,d,J=2.7Hz),7.26(1H,d,J=9.3Hz),3.69-3.28(9H,m),2.22-2.08(2H,m),2.08(3H,s),1.93-1.66(6H,m). MSm/z(M+H):424.
0049	0049-1		MSm/z(M+H):595.
	0049-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.75(1H,d,J=2.7Hz),8.16(1H,d,J=9.3Hz),7.47(1H,d,J=2.7Hz),7.24(1H,d,J=9.3Hz),3.66-3.28(7H,m),2.88-2.83(4H,m),2.22-2.06(2H,m),1.93-1.66(6H,m). MSm/z(M+H):464.
0050	0050-1		MSm/z(M+H):570.
	0050-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.64(1H,d,J=2.7Hz),8.09(1H,d,J=9.3Hz),7.53(1H,d,J=2.7Hz),7.16(1H,d,J=9.3Hz),3.70-3.45(8H,m),2.81-2.74(4H,m),2.65-2.58(2H,m),2.30-2.18(2H,m),1.96-1.74(8H,m). MSm/z(M+H):440.
0051	0051-1		MSm/z(M+H):527.
	0051-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.83(1H,brs),8.69(1H,d,J=2.7Hz),8.09(1Hd,J=8.4Hz),8.34(1H,d,J=2.7Hz),7.16(1H,d,J=8.4Hz),4.77(1H,d,J=4.5Hz),3.83-3.66(4H,m),3.54-3.33(1H,m),3.16-3.03(1H,m),2.20-2.08(2H,m),1.94-1.46(10H,m). MSm/z(M+H):397.

0052	0052-1		MSm/z(M+H):526.
	0052-2	 HCL salt	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.72(1H,brs),8.78(1H,d,J=2.7Hz),8.19(1H,d,J=9.0Hz),7.58(1H,d,J=2.7Hz),7.28(1H,d,J=9.0Hz),4.25-4.16(2H,m),3.68-3.14(7H,m),2.86(3H,s),2.23-2.08(2H,m),1.92-1.64(6H,m). MSm/z(M+H):396.

[0349] <Пример 0053>

<0053-1>

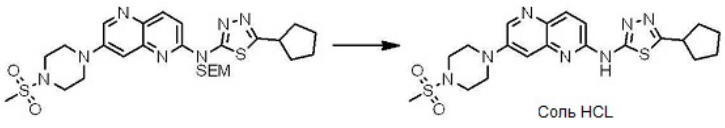


[0350] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), 1-(метилсульфонил)пиперазина (15 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (6 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенила (7 мг) и карбоната цезия (32 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 19 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и

сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (12 мг).

MS m/z (M+H): 590.

[0351] <0053-2>



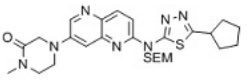
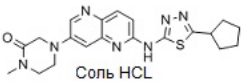
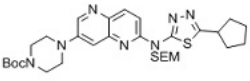
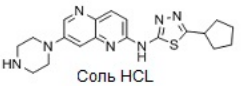
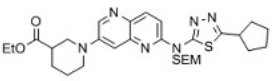
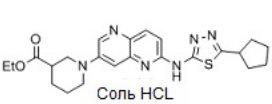
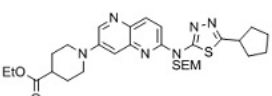
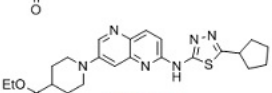
[0352] 12 моль/л Хлористоводородной кислоты (0,4 мл) добавляли к раствору 5-циклопентил-N-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (12 мг) в метаноле (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли диизопропиловый эфир и метанол, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 5-циклопентил-N-(7-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (10 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,76 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,23 (1H, д, J=9,3 Гц), 3,58-3,22 (9H, м), 2,96 (3H, с), 2,20-2,08 (2H, м), 1,94-1,64 (6H, м).

MS m/z (M+H): 460.

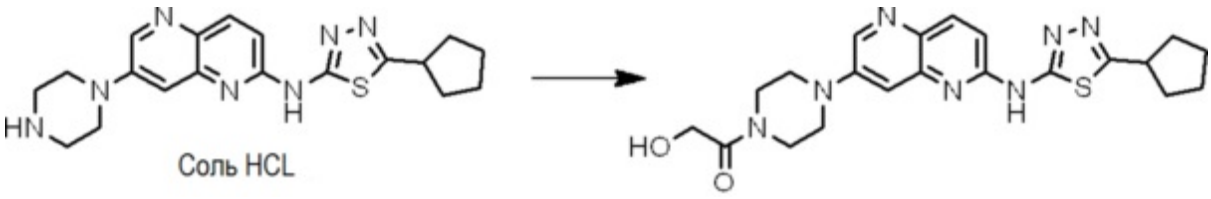
[0353] <Примеры 0054-0057>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0053-1 и 0053-2.

Пример No			
0054	0054-1		MSm/z(M+H):540.
	0054-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.76(1H,d,J=2.7Hz),8.17(1H,d,J=8.7Hz),7.49(1H,d,J=2.7Hz),7.24(1H,d,J=8.7Hz),4.06(2H,brs),3.81-3.75(2H,m),3.57-3.44(3H,m),2.94(3H,s),2.21-2.08(2H,m),1.94-1.64(6H,m). MSm/z(M+H):410.
0055	0055-1		MSm/z(M+H):612.
	0055-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.02(1H,brs),8.76(1H,d,J=2.7Hz),8.17(1H,d,J=8.4Hz),7.51(1H,d,J=2.7Hz),7.26(1H,d,J=8.4Hz),3.68-3.26(9H,m), 2.21-2.08(2H,m),1.94-1.64(6H,m). MSm/z(M+H):381.
0056	0056-1		MSm/z(M+H):583.
	0056-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :8.76(1H,d,J=2.7Hz),8.17(1H,d,J=9.0Hz),7.52(1H,d,J=2.7Hz),7.25(1H,d,J=9.0Hz),4.10(2H,q,J=7.5Hz),3.95-3.20(6H,m),2.30-1.58(10H,m),2.08(3H,s),1.21(3H,t,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):453.
0057	0057-1		MSm/z(M+H):583.
	0057-2		^{1}H-NMR(DMSO-d6)δ : 8.79(1H,d,J=2.7Hz),8.19(1H,d,J=8.4Hz),7.57(1H,d,J=2.7Hz),7.26(1H,d,J=8.4Hz),4.10(2H,q,J=7.5Hz),4.02-3.94(2H,m),3.64-3.50(1H,m),3.12-3.00(2H,m),2.22-1.64(13H,m),1.21(3H,t,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):453.

[0354] <Пример 0058>

<0058-1>



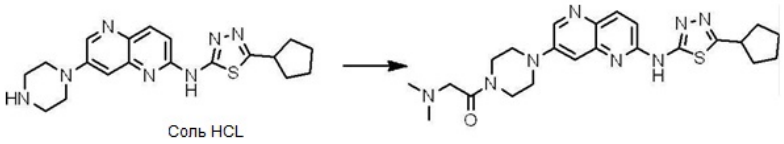
[0355] После, того как раствор 2-гидроксиуксусной кислоты (6 мг), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (15 мг), и 1-гидрокси-1H-бензотриазолмоногидрата (11 мг) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, к нему добавляли 5-циклопентил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (10 мг) и триэтиламин (0,037 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. К реакционной смеси добавляли воду, твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 1-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксиэтанол (5,7 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,66 (1H, д,2,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,55 (1H, д,2,7 Гц), 7,18 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,60 (2H, ушир.с), 3,87-3,81 (2H, м), 3,70-3,64 (2H, м), 3,54-3,44(5H, м), 2,32-2,18 (2H, м), 1,98-1,74 (6H, м).

MS m/z (M+H): 440.

[0356] <Пример 0059>

<0059-1>



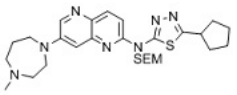
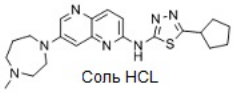
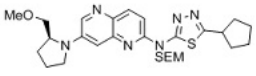
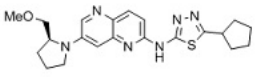
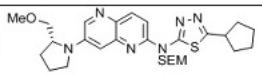
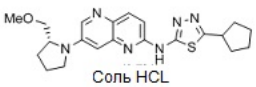
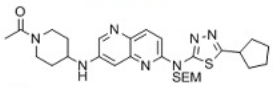
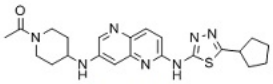
[0357] После, того как раствор 2-диметиламиноуксусной кислоты (8 мг), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (15 мг) и 1-гидрокси-1H-бензотриазолмоногидрата (11 мг) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, к нему добавляли 5-циклопентил-N-(7-(пиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (10 мг) и триэтиламин (0,037 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. К реакционной смеси добавляли воду, твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 1-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперазин-1-ил)-2-(диметиламино)этанол (3,7 мг).

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,65 (1H, ушир.с), 8,09 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,53 (1H, ушир.с), 7,16 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,06 (2H, с), 3,86-3,78 (4H, м), 3,56-3,42(5H, м), 2,35 (6H, с), 2,31-2,18 (2H, м), 1,98-1,72 (6H, м).

MS m/z (M+H): 467.

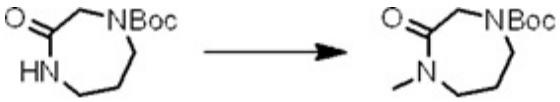
[0358] <Примеры 0060-0063>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0053-1 и 0053-2.

Пример No			
0060	0060-1		MSm/z(M+H):540.
	0060-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.48(1H,d,J=2.7Hz),8.04(1H,d,J=8.7Hz),7.30(1H,d,J=2.7Hz),7.06(1H,d,J=8.7Hz),3.81-3.75(2H,m),3.73-3.64(2H,m),3.57-3.44(1H,m),2.89-2.83(2H,m),2.71-2.65(2H,m),2.41(3H,s),2.29-1.76(10H,m). MSm/z(M+H):410.
0061	0061-1		MSm/z(M+H):541.
	0061-2		1H-NMR(CD_3OD)δ : 8.53(1H,d,J=2.7Hz),8.17(1H,d,J=9.3Hz),7.26(1H,d,J=2.7Hz),7.19(1H,d,J=9.3Hz),4.31-4.23(1H,m),3.30(3H,s),2.21-1.64(17H,m). MSm/z(M+H):411.
0062	0062-1		MSm/z(M+H):411.
	0062-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.53(1H,d,J=2.7Hz),8.17(1H,d,J=9.3Hz),7.26(1H,d,J=2.7Hz),7.19(1H,d,J=9.3Hz),4.31-4.23(1H,m),3.30(3H,s),2.21-1.64(17H,m). MSm/z(M+H):411.
0063	0063-1		MSm/z(M+H):568.
	0063-2	 Соль HCL	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.37(1H,d,J=2.7Hz),8.07(1H,d,J=8.4Hz),7.17(1H,d,J=2.7Hz),7.11(1H,d,J=8.4Hz),4.28-4.17(2H,m),3.86-3.74(4H,m),2.99-2.87(2H,m),2.22-1.64(10H,m),2.03(3H,s). MSm/z(M+H):438.

[0359] <Пример 0064>

<0064-1>



[0360] Йодметан (0,078 мл) и 60% гидрид натрия (50 мг) последовательно добавляли к раствору смеси трет-бутил 3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилата (180 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) и ацетонитрила (2 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 5 часов. К реакционной смеси последовательно добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил 4-метил-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилат (225 мг).

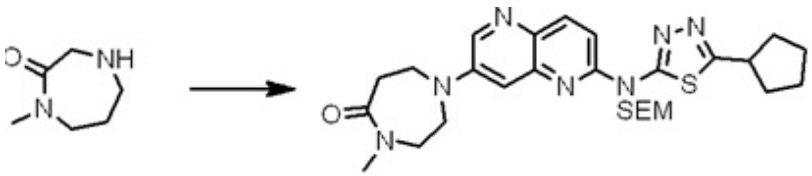
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,62-3,53 (4H, м), 3,41 (2H, т, J=4,8 Гц), 3,01 (3H, с), 2,65 (2H, т, J= 5,4 Гц), 1,47 (9H, с).

[0361] <0064-2>

[0362] Воду (0,4 мл) и трифторуксусную кислоту (4 мл) последовательно добавляли к раствору трет-бутил 4-метил-3-оксо-1,4-диазепан-1-карбоксилату (225 мг) в дихлорметане (4 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 21 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 1-метил-1,4-диазепан-2-он (85 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,45-3,40 (2H, м), 3,00 (3H, с), 2,97-2,92 (4H, м), 2,69-2,64 (2H, м).

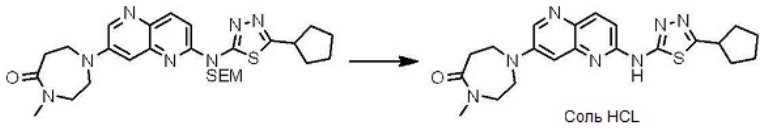
[0363] <0064-3>



[0364] 1-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-4-метил-1,4-диазепан-5-он получали так же, как описано в примере 0053-1.

MS m/z (M+H): 554.

[0365] <0064-4>



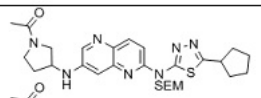
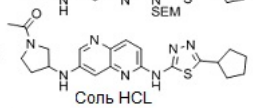
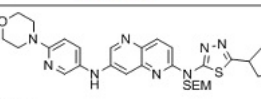
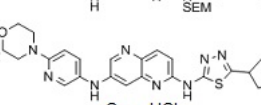
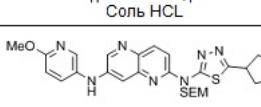
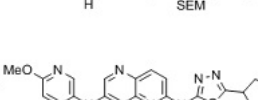
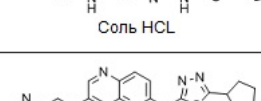
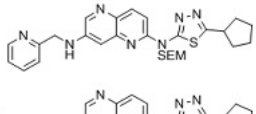
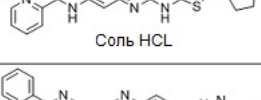
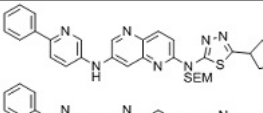
[0366] Гидрохлорид 1-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-4-метил-1,4-диазепан-5-он получали так же, как описано в примере 0053-2.

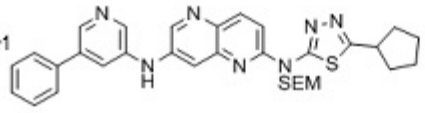
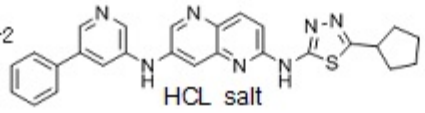
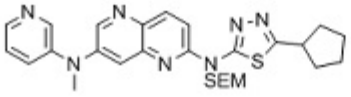
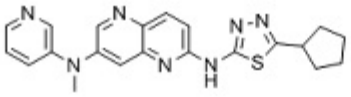
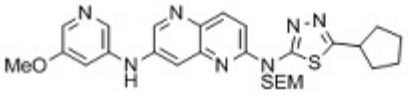
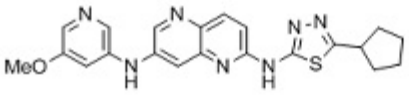
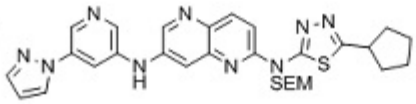
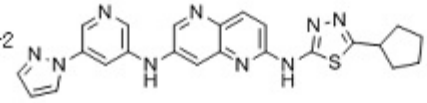
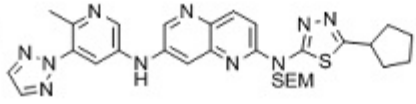
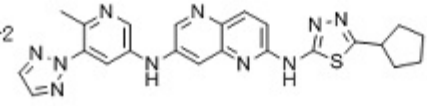
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,71 (1H,2,4 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,43 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,3 Гц), 3,76-3,42(7H, м), 2,80-2,71 (2H, м), 2,22-2,08 (2H, м), 2,89 (3H, с), 1,94-1,64 (6H, м).

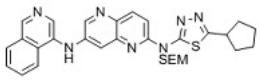
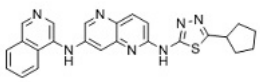
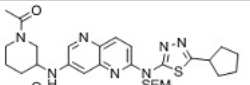
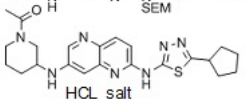
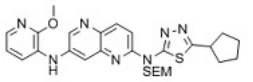
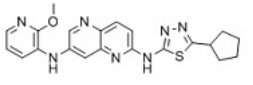
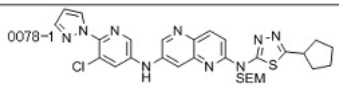
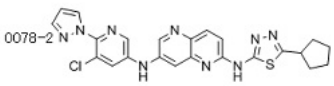
MS m/z (M+H): 424.

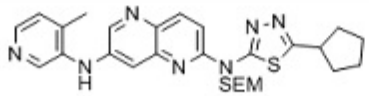
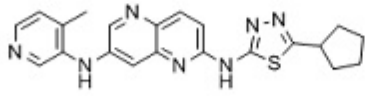
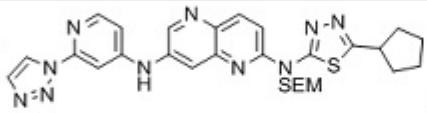
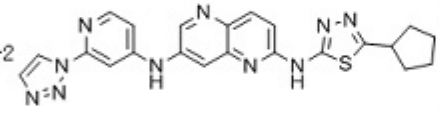
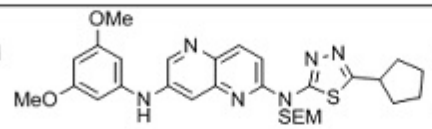
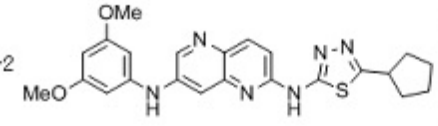
[0367] <Примеры 0065-0081>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0065	0065-1  0065-2  Соль HCL	MSm/z(M+H):554. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.38-8.33(1H,m),8.08(1H,d,J=9.3Hz),7.15-7.11(1H,m),7.13(1H,d,J=9.3Hz),3.68-3.42(6H,m),2.22-2.08(2H,m),1.97(3H,s),1.92-1.64(8H,m). MSm/z(M+H):424.
0066	0066-1  0066-2  Соль HCL	MSm/z(M+H):605. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.97(1H,brs),8.52(1H,d,J=2.7Hz),8.16(1H,d,J=9.3Hz),8.07(1H,d,J=2.7Hz),7.90(1H,dd,J=9.9,2.7Hz),7.41(1H,d,J=2.7Hz),7.28(1H,d,J=9.9Hz),7.22(1H,d,J=9.3Hz),3.80-3.68(7H,m),2.18-2.04(2H,m),1.88-1.62(8H,m). MSm/z(M+H):475.
0067	0067-1  0067-2  Соль HCL	MSm/z(M+H):550. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.75(1H,brs),8.48(1H,d,2.4Hz),8.16(1H,d,J=2.7Hz),8.11(1H,d,J=8.4Hz),7.73(1H,dd,J=8.7,2.7Hz),7.32(1H,d,2.4Hz),7.17(1H,d,J=8.7Hz),6.93(1H,d,J=8.4Hz),3.87(3H,s),3.54-3.42(1H,m),2.16-2.04(2H,m),1.88-1.60(6H,m). MSm/z(M+H):420.
0068	0068-1  0068-2  Соль HCL	MSm/z(M+H):534. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.67-8.63(1H,m),8.45(1H,d,J=2.4Hz),8.05(1H,d,J=8.7Hz),7.99-7.93(1H,m),7.63-7.38(2H,m),7.08(1H,d,J=8.7Hz),7.02(1H,d,J=2.4Hz),3.54-3.42(3H,m),2.20-2.06(2H,m),1.88-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):404.
0069	0069-1  0069-2  Соль HCL	MSm/z(M+H):596. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 13.85(1H,brs),11.72(1H,brs),9.90(1H,brs),9.69(1H,brs),8.71-8.61(2H,m),8.35-8.17(3H,m),8.10-8.00(2H,m),7.58-7.42(3H,m),4.31-4.23(1H,m),1.92-1.58(8H,m). MSm/z(M+H):466.

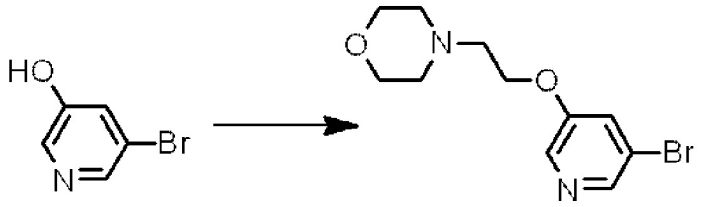
Пример No.		
0070	0070-1 	MSm/z(M+H):596. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.60(1H,brs),8.72-8.62(3H,m), 8.21(1H,d,J=9.0Hz), 7.92-7.78(3H,m),7.60- 7.46(4H,m),7.29(1H,d,J=9.0Hz),4.31- 4.23(1H,m),1.92-1.58(8H,m). MSm/z(M+H):466.
	0070-2  HCL salt	
0071	0071-1 	MSm/z(M+H):534. ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.60-8.42(3H,m),8.26-8.16(2H,m),7.64- 7.50(2H,m),7.40-7.32(1H,m),3.56- 3.48(1H,m),3.54(3H,s),2.30- 2.18(2H,m),2.04-1.66(6H,m). MSm/z(M+H):404.
	0071-2 	
0072	0072-1 	MSm/z(M+H):550. ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 8.50(1H,brs),8.14(1H,brs),8.11(1H,d,J=9.3Hz) ,7.93(1H,brs),7.86(1H,brs),7.40(1H,brs),7.18(1H,d,J=9.3Hz),3.91(3H,s),3.55- 3.46(1H,m),2.32-2.18(2H,m),1.94- 1.72(6H,m). MSm/z(M+H):420.
	0072-2 	
0073	0073-1 	MSm/z(M+H):586. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :11.96(1H,brs),9.33(1H,brs),8.73(1H,d,1.8H z),8.65(1H,s),8.64(1H,s),8.45(1H,d,J=2.1Hz), 8.18(1H,d,J=9.0Hz),8.17(1H,d,J=2.1Hz),7.81(1H,d,J=1.8Hz),7.78(1H,d,J=2.7Hz),7.26(1H,9. 0Hz),6.63-6.60(1H,m),3.50-3.33(1H,m), 2.16-2.04(2H,m),1.84-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):456.
	0073-2 	
0074	0074-1 	MSm/z(M+H):601. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.94(1H,brs),9.26(1H,brs),8.61(1H,d,J=2.7H z),8.57(1H,d,J=2.7Hz),8.18(2H,s),8.16(1H,d,J =9.3Hz),7.95(1H,d,J=2.4Hz),7.71(1H,d,J=2.4 Hz),7.24(1H,d,J=9.3Hz),3.50- 3.33(1H,m),2.33(3H,s),2.16- 2.04(2H,m),1.84-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):471.
	0074-2 	

Пример No.			
0075	0075-1		MSm/z(M+H):570. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :11.88(1H,brs),9.15(1H,s),9.00(1H,brs),8.68(1H,d,1.8Hz),8.61(1H,s),8.24-8.12(3H,m),7.88-7.74(2H,m),7.38(1H,d,J=2.7Hz),7.20(1H,d,J=9.3Hz),3.50-3.33(1H,m),2.16-2.04(2H,m),1.84-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):440.
	0075-2		
0076	0076-1		MSm/z(M+H):568. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.38(1H,dd,J=12Hz,2.7Hz),8.07(1H,d,J=8.7Hz),7.25(1H,ddd,J=12Hz,2.7Hz,2.1Hz),7.11(1H,dd,J=8.7Hz,2.1Hz),3.96-3.44(6H,m),2.16-2.04(2H,m),2.08(3H,s),1.84-1.62(10H,m). MSm/z(M+H):438.
	0076-2	 HCL salt	
0077	0077-1		MSm/z(M+H):550. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.88(1H,brs),8.62(1H,d,J=2.4Hz),8.43(1H,brs),8.12(1H,d,J=8.7Hz),7.90-7.87(1H,m),7.76-7.72(1H,m),7.45(1H,d,J=2.7Hz),7.20(1H,d,J=9.3Hz),7.06-7.00(1H,m),3.95(3H,s),3.50-3.33(1H,m),2.16-2.04(2H,m),1.84-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):420.
	0077-2		
0078	0078-1		MSm/z(M+H):620. ^{1}H-NMR((CD$_3$)$_2$CO)δ : 8.72(1H,d,J=2.1Hz),8.64(1H,brs),8.47(1H,d,2.4Hz),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.12(1H,d,J=2.4Hz),8.03-7.95(1H,m),7.74(1H,brs),7.44(1H,d,J=9.3Hz),6.53-6.50(1H,m),3.50-3.33(1H,m),2.16-2.04(2H,m),1.84-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):490.
	0078-2		

Пример No.			
0079	0079-1		MSm/z(M+H):534. ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ : 8.56(1H,brs),8.47(1H,d,J=2.7Hz),8.31-8.27(1H,m),8.09(1H,d,J=9.3Hz),7.38-7.32(2H,m),7.10(1H,d,9.3Hz),3.71-3.62(1H,m),2.35(3H,s),1.92-1.68(8H,m). MSm/z(M+H):404.
	0079-2		
0080	0080-1		MSm/z(M+H):587. ^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ : 8.65-8.63(2H,m),8.29(1H,d,J=6.0Hz),8.19(1H,d,J=9.3Hz),8.11(1H,d,J=2.1Hz),7.88-7.85(2H,m),7.27(1H,d,J=9.3Hz),7.22-7.18(1H,m),3.53-3.38(1H,m),1.94-1.68(8H,m). MSm/z(M+H):457.
	0080-2		
0081	0081-1		MSm/z(M+H):579. ^{1}H-NMR(CDCl$_3$/CD$_3$OD=4/1)δ : 8.44(1H,d,J=2.7Hz),8.07(1H,d,J=8.7Hz),7.88(1H,d,J=2.7Hz),7.09(1H,d,J=8.7Hz),6.53(3H,s),3.82(3H,s),3.75(3H,s),3.52-3.42(1H,m),2.28-2.16(2H,m),1.92-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):449.
	0081-2		

[0368] <Пример 0082>

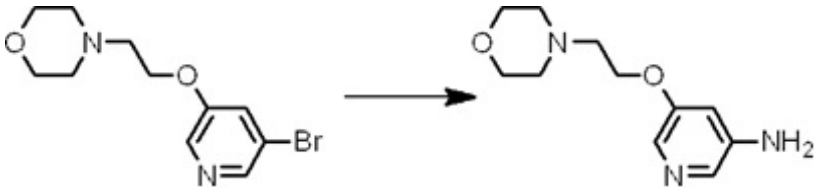
<0082-1>



[0369] Смесь 5-бромпиридин-3-ола (500 мг), гидрохлорида 4-(2-бромэтил)морфолина (641 мг) и карбоната калия (1,18 г) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали в течение 5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, и водный слой экстрагировали хлороформом. Органический слой и экстрагированную жидкость объединяли, полученный продукт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)морфолин (0,75 г).

MS m/z (M+H): 287,289.

[0370] <0082-2>

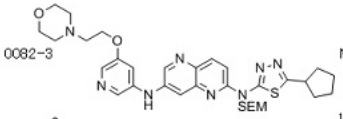
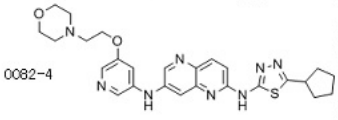


[0371] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 4-(2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)этил)морфолина (0,75 г) и оксида меди (I) (205 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и к ней добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-амин (226 мг).

MS m/z (M+H): 224.

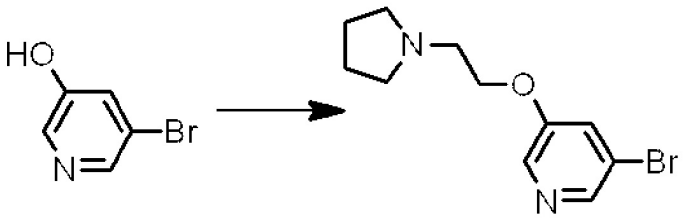
[0372] <0082-3 и 0082-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0082-3		MS m/z (M+H): 649.
0082-4		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.93 (1H, brs), 9.07 (1H, brs), 8.59 (1H, d, J=2.7Hz), 8.15 (1H, d, J=9.3Hz), 8.13 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=2.7Hz), 7.68 (1H, d, J=2.7Hz), 7.29 (1H, brs), 7.22 (1H, d, J=9.3Hz), 4.19 (2H, t, J=5.1Hz), 3.56-3.28 (7H, m), 2.75-2.68 (4H, m), 2.18-2.06 (2H, m), 1.88-1.62 (6H, m). MS m/z (M+H): 519.

[0373] <Пример 0083>

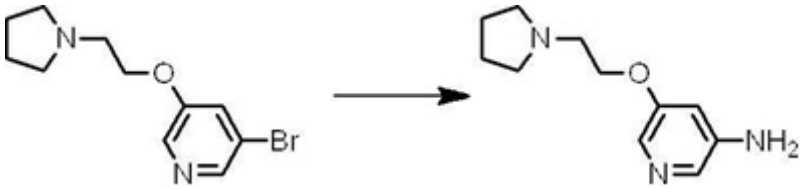
<0083-1>



[0374] Смесь 5-бромпиридин-3-ола (500 мг), гидрохлорида 1-(2-бромэтил)пирролидина (585 мг) и карбоната калия (1,18 г) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали в течение 5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, и водный слой экстрагировали хлороформом. Органический слой и экстрагированную жидкость объединяли, полученный продукт сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-бром-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин (0,54 г).

MS m/z (M+H): 271,273.

[0375] <0083-2>

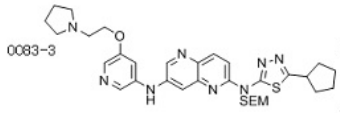
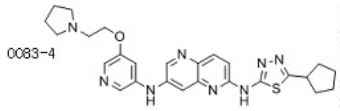


[0376] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 3-бром-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридина (0,54 г), оксида меди (I) (205 мг) и N-метилпирролидона (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и в нее добавляли дихлорметан. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)пиридин-3-амин (104 мг).

MS m/z (M+H): 208.

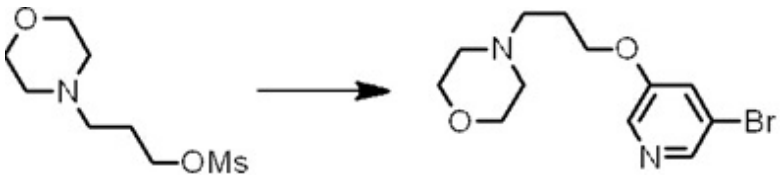
[0377] <0083-3 и 0083-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0083-3		MSm/z(M+H)633.
0083		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.94(1H,brs),9.08(1H,brs),8.59(1H,d,J=2.7Hz),8.15(1H,d,J=9.3Hz),8.13(1H,s),7.96(1H,d,J=2.7Hz),7.68(1H,brs),7.29(1H,brs),7.23(1H,d,J=9.3Hz),4.20-4.14(2H,m),2.85-2.48(5H,m),2.29-2.25(2H,m),2.18-2.06(2H,m),1.88-1.62(10H,m). MSm/z(M+H)503.

[0378] <Пример 0084>

<0084-1>



[0379] Смесь 5-бромпиридин-3-ола (500 мг), 3-морфолинопропил метансульфоната (832 мг) и карбоната цезия (2,80 г) в ацетонитриле (8 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(3-((5-бромпиридин-3-ил)окси)пропил)морфолин (788 мг).

MS m/z (M+H): 301,303.

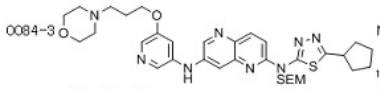
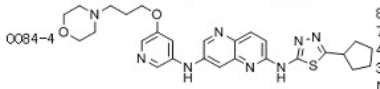
[0380] <0084-2>

[0381] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 4-(3-((5-бромпиридин-3-ил)окси)пропил)морфолина (788 мг) и оксида меди (I) (186 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(3-морфолинопропокси)пиридин-3-амин (297 мг).

MS m/z (M+H): 238.

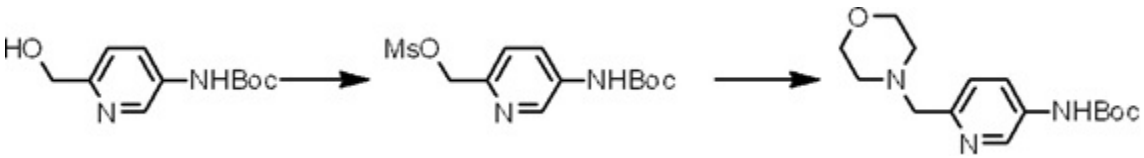
[0382] <0084-3 и 0084-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0084-3		MS m/z (M+H): 663.
0084 0084-4		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.51 (1H, brs), 8.18-8.08 (2H, m), 7.93 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 7.23-7.16 (2H, m), 4.15-4.08 (2H, m), 3.98-3.91 (7H, m), 3.77-3.71 (4H, m), 2.32-1.72 (10H, m). MS m/z (M+H): 533.

[0383] <Пример 0085>

<0085-1>



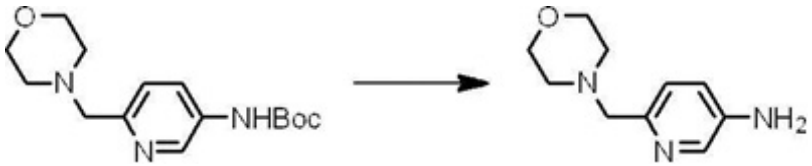
[0384] Метансульфонилхлорид (0,104 мл) добавляли к раствору трет-бутил (6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)карбамата (202 мг) и триэтиламина (0,189 мл) в дихлорметане (9 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь делили на две.

К реакционной смеси добавляли половину количества морфолина (0,117 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 9 часов. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали

насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил (6-(морфолинометил)пиридин-3-ил)карбамат (121 мг).

MS m/z (M+H): 294.

[0385] <0085-2>

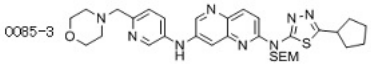
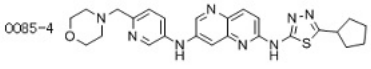


[0386] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил (6-(морфолинометил)пиридин-3-ил)карбамата (42 мг) в дихлорметане (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 6-(морфолинометил)пиридин-3-амин (20 мг).

MS m/z (M+H): 194.

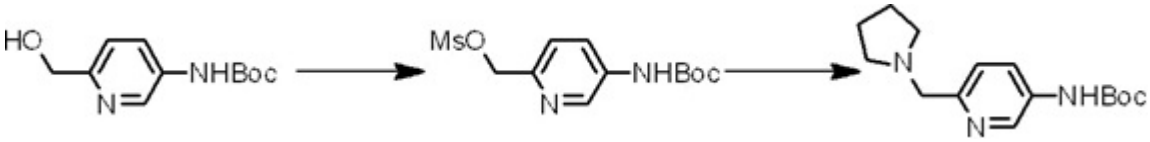
[0387] <0085-3 и 0085-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0085-3		MS m/z (M+H): 619.
0085 0085-4		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8.48(2H,brs),8.13-8.07(1H,m),7.82-7.78 (1H,m),7.75-7.67(1H,m),7.50-7.44 (1H,m),7.16-7.10(1H,m),3.81-3.75 (5H,m),3.68-3.65(2H,m),2.62-2.55 (4H,m),2.31-2.18(2H,m),1.96-1.72(6H,m). MS m/z (M+H): 489.

[0388] <Пример 0086>

<0086-1>

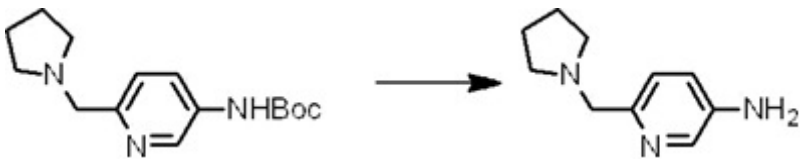


[0389] Метансульфонилхлорид (0,104 мл) добавляли к раствору трет-бутил (6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)карбамату (202 мг) и триэтиламину (0,189 мл) в дихлорметане (9 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь делили на две.

К пирролидину (0,111 мл) добавляли половину количества реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 9 часов. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил (6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)карбамат (94 мг).

MS m/z (M+H): 278.

[0390] <0086-2>



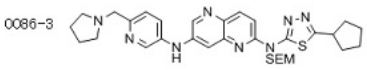
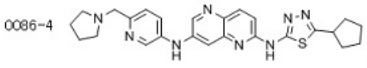
[0391] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору трет-

бутил (6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)карбамата (49 мг) в дихлорметане (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 6-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-амин (15 мг).

MS m/z (M+H): 178.

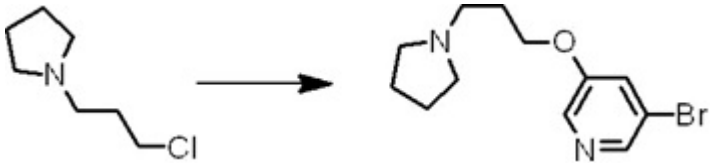
[0392] <0086-3 и 0086-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0086-3		MS m/z (M+H):603.
0086-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.48(1H,d,J=2.7Hz),8.46(1H,d,J=2.7Hz),8.10(1H,d,J=8.4Hz),7.79(1H,d,J=2.7Hz),7.72(1H,dd,J=8.7Hz,2.7Hz),7.47(1H,d,J=8.4Hz),7.13(1H,d,J=8.7Hz),3.80(2H,brs),3.53-3.40(1H,m),2.69-2.61(4H,m),2.28-2.17(2H,m),1.94-1.68(10H,m). MS m/z (M+H):473.

[0393] <Пример 0087>

<0087-1>



[0394] Смесь 5-бромпиридин-3-ола (500 мг), 1-(3-хлорпропил)пирролидина (1,0 г) и карбоната калия (1,18 г) в ацетонитриле (4 мл) и тетрагидрофуране (4 мл) перемешивали в течение 5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-бром-5-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)пиридин (740 мг).

MS m/z (M+H): 285,287.

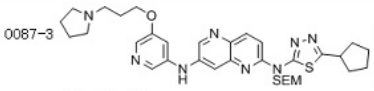
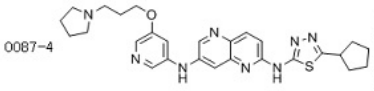
[0395] <0087-2>

[0396] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 3-бром-5-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)пиридина (740 мг) и оксида меди (I) (185 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)пиридин-3-амин (139 мг).

MS m/z (M+H): 222.

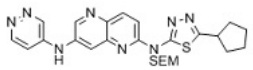
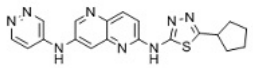
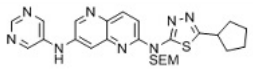
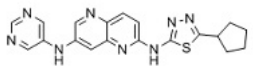
[0397] <0087-3 и 0087-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No			
0087	0087-3		MSm/z(M+H):647.
	0087-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ :8.50(1H,brs),8.18(1H,brs),8.11(1H,d,J=9.3Hz),7.92(1H,brs),7.83(1H,brs),7.16(1H,brs),7.15(1H,d,J=9.3Hz),4.10(1H,t,J=6.0Hz),2.84-2.61(7H,m),2.26-2.04(4H,m),1.94-1.70(12H,m). MSm/z(M+H):517.

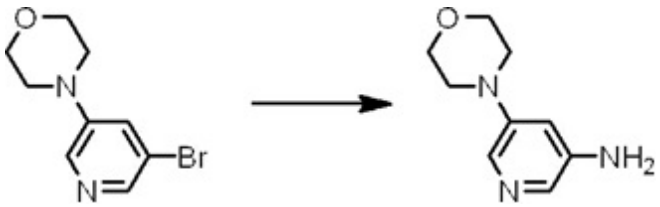
[0398] <Примеры 0088 и 0089>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No			
0088	0088-1		MSm/z(M+H):521.
	0088-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.97(1H,d,J=2.7Hz),8.79(1H,6.6Hz),8.60(1H,2.7Hz),8.19(1H,d,J=9.3Hz),8.06(1H,d,J=1.8Hz),7.34-7.26(2H,m),3.54-3.44(1H,m),2.32-2.18(2H,m),1.94-1.70(6H,m). MSm/z(M+H):391.
0089	0089-1		MSm/z(M+H):521.
	0089-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.83(1H,s),8.77(2H,s),8.52(1H,d,J=2.7Hz),8.13(1H,d,J=8.4Hz),7.88(1H,d,J=2.7Hz),7.19(1H,d,J=8.4Hz),3.54-3.44(1H,m),2.32-2.18(2H,m),1.94-1.70(6H,m). MSm/z(M+H):391.

[0399] <Пример 0090>

<0090-1>

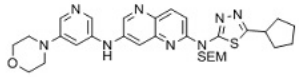
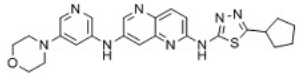


[0400] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 4-(5-бромпиридин-3-ил)морфолина (447 мг) и оксида меди (I) (130 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-морфолинопиридин-3-амин (34 мг).

MS m/z (M+H): 180.

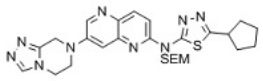
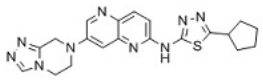
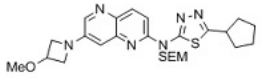
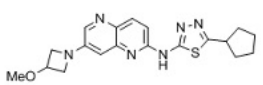
[0401] <0090-2 и 0090-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No			
0090	0090-2		MSm/z(M+H):605.
	0090-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.48(1H,brs),8.10(1H,d,J=8.4Hz),8.03(1H,brs),7.93(1H,brs),7.83(1H,brs),7.58(1H,brs),7.13(1H,d,J=8.4Hz),3.92-3.83(4H,m),3.28-3.16(5H,m),2.29-2.18(2H,m),1.94-1.70(6H,m). MSm/z(M+H):475.

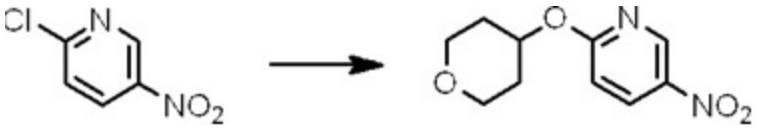
[0402] <Примеры 0091 и 0092>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No			
0091	0091-1		MSm/z(M+H):550. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.68(1H,d,J=2.7Hz),8.35(1H,s),8.15(1H,d,J=9.3Hz),7.60(1H,d,J=2.7Hz),7.20(1H,d,J=9.3Hz),4.84(2H,s),4.41-4.35(2H,m),3.70-3.66(2H,m),3.56-3.46(1H,m),2.34-2.22(2H,m),1.98-1.74(6H,m). MSm/z(M+H):420.
	0091-2		
0092	0092-1		MSm/z(M+H):513. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.11(1H,d,J=2.4Hz),8.06(1H,d,J=8.7Hz),7.07(1H,d,J=8.7Hz),7.03(1H,d,J=2.4Hz),4.54-4.45(1H,m),4.40-4.33(2H,m),4.03-3.96(2H,m),3.52-3.43(1H,m),3.36(3H,s),2.34-2.20(2H,m),1.98-1.74(6H,m). MSm/z(M+H):383.
	0092-2		

[0403] <Пример 0093>

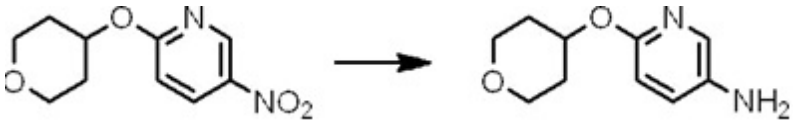
<0093-1>



[0404] 60% Гидрид натрия (189 мг) добавляли к раствору 2-хлор-5-нитропиридина (500 мг) и тетрагидро-2H-пиран-4-ола (386 мг) в тетрагидрофуране (6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л раствор гидросульфата калия и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-нитро-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин (838 мг).

MS m/z (M+H): 225.

[0405] <0093-2>

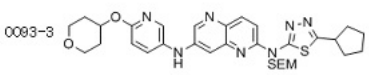
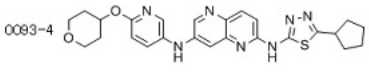


[0406] 5-Нитро-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин (838 мг) и формиат аммония (1,98 г) добавляли к смеси 10% палладий-уголь (100 мг) в метаноле (15 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиридин-3-амин (349 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,63 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,03 (1H, дд, J=9,2 Гц,2,7 Гц), 6,60 (1H, д, J=9,0 Гц), 5,13-5,03 (1H, м), 4,02-3,93 (2H, м), 3,64-3,54 (2H, м), 2,09-1,98 (2H, м), 1,81-1,68 (2H, м).

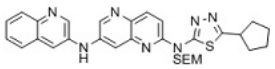
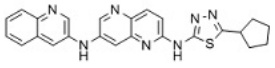
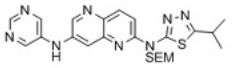
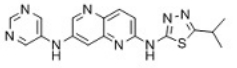
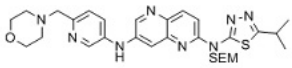
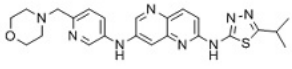
[0407] <0093-3 и 0093-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0093	0093-3 	MSm/z(M+H):620.
	0093-4 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 8.41(1H,d,J=2.7Hz),8.15(1H,d,J=2.7Hz),8.06(1H,d,J=8.4Hz),7.65(1H,dd,J=8.4Hz,2.7Hz),7.49(1H,brs),7.08(1H,d,J=8.4Hz),6.86(1H,d,J=8.4Hz),5.26-5.15(1H,m),3.72-3.62(4H,m),3.53-3.42(1H,m),2.29-2.04(4H,m),1.93-1.68(8H,m). MSm/z(M+H):490.

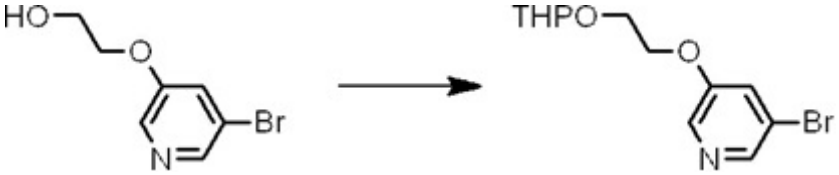
[0408] <Примеры 0094-0096>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0094	0094-1 	MSm/z(M+H):570.
	0094-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 8.82(1H,d,J=2.7Hz),8.60(1H,d,J=1.8Hz),8.14(1H,d,J=9.3Hz),8.12(1H,d,J=2.7Hz),8.05(1H,d,J=4.8Hz),7.95(1H,d,J=2.7Hz),7.83-7.54(3H,m),7.17(1H,d,J=9.3Hz),3.46(1H,m),2.34-2.22(2H,m),1.98-1.74(6H,m). MSm/z(M+H):440.
0095	0095-1 	MSm/z(M+H):495.
	0095-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 8.83(1H,s),8.77(2H,s),8.53(1H,d,J=2.7Hz),8.14(1H,d,J=9.3Hz),7.88(1H,d,J=2.7Hz),7.20(1H,d,J=9.3Hz),3.47-3.35(1H,m),1.47(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):365.
0096	0096-1 	MSm/z(M+H):593.
	0096-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 8.49(2H,d,J=2.7Hz),8.11(1H,d,J=9.0Hz),7.81(1H,d,J=2.7Hz),7.72(1H,dd,J=8.7Hz,2.7Hz),7.48(1H,d,J=8.7Hz),7.17(1H,d,J=9.0Hz),3.80-3.75(4H,m),3.67(2H,s),3.48-3.36(1H,m),2.60-2.56(4H,m),1.47(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):463.

[0409] <Пример 0097>

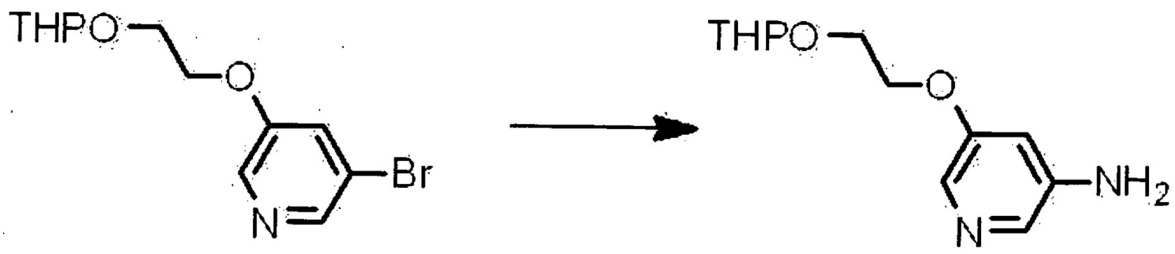
<0097-1>



[0410] Дигидропиран (0,262 мл) и камфорсульфокислоту (505 мг) последовательно добавляли к раствору 2-((5-бромпиридин-3-ил)окси)этанола (318 мг) в дихлорметане (7 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при той же температуре в течение 26 часов. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и этилацетата. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-бром-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин (779 мг).

MS m/z (M+H): 302.

[0411] <0097-2>

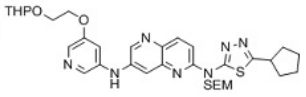
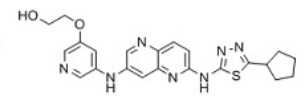


[0412] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 3-бром-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридина (779 мг) и оксида меди (I) (103 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этокси)пиридин-3-амин (456 мг).

MS m/z (M+H): 239.

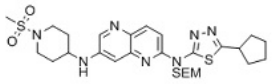
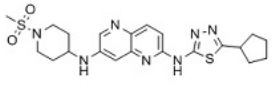
[0413] <0097-3 и 0097-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0097-3		MSm/z(M+H):664.
0097		
0097-4		^{1}H-NMR(CDCl$_3$/CD$_3$OD=4/1)δ: 8.51(1H,d,J=2.7Hz),8.18(1H,d,J=2.1Hz),8.11(1H,d,J=9.0Hz),7.95(1H,d,J=1.8Hz),7.85(1H,d,J=2.1Hz),7.25(1H,dd,J=2.7Hz,1.8Hz),7.16(1H,d,J=9.0Hz),4.18-4.09(2H,m),3.98-3.90(2H,m),3.46(1H,m),2.34-2.22(2H,m),1.98-1.74(6H,m). MSm/z(M+H):450.

[0414] <Пример 0098>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0098-1		MSm/z(M+H):604.
0098		
0098-2		^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$)δ: 8.35(1H,d,J=2.7Hz),8.05(1H,d,J=9.3Hz),7.11(1H,d,J=2.7Hz),7.08(1H,d,J=9.3Hz),3.74-3.44(4H,m),3.07-2.96(2H,m),2.91(3H,s),2.20-2.01(4H,m),1.93-1.62(6H,m),1.59-1.44(2H,m). MSm/z(M+H):474.

[0415] <Пример 0099>

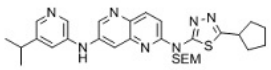
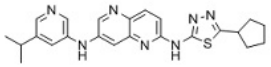
<0099-1>

[0416] 3-Изопропил-5-нитропиридин (103 мг) и формиат аммония (390 мг) добавляли к смеси 10% палладий-уголь (20 мг) в метаноле (6 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, растворитель дистиллировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-изопропилпиридин-3-амин (18 мг).

MS m/z (M+H): 137.

[0417] <0099-2 и 0099-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0099-2		MSm/z(M+H):562.
0099		
0099-3		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.51(1H,d,J=2.7Hz),8.34(1H,d,J=2.7Hz),8.12(1H,d,J=2.7Hz),8.11(1H,d,J=9.0Hz),7.94(1H,d,J=2.7Hz),7.86(1H,d,J=2.7Hz),7.17(1H,d,J=9.0Hz),3.54-3.40(1H,m),3.10-2.90(1H,m),2.28-2.17(2H,m),1.90-1.72(6H,m),1.30(6H,d,J=4.2Hz). MSm/z(M+H):432.

[0418] <Пример 0100>

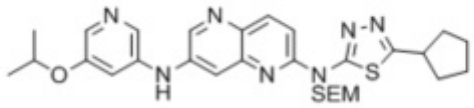
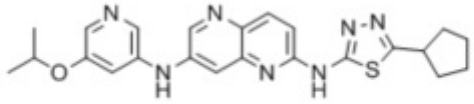
<0100-1>

[0419] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 3-бром-5-изопропилоксипиридина (590 мг) и оксида меди (I) (195 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-изопропилоксипиридин-3-амин (302 мг).

MS m/z (M+H): 153.

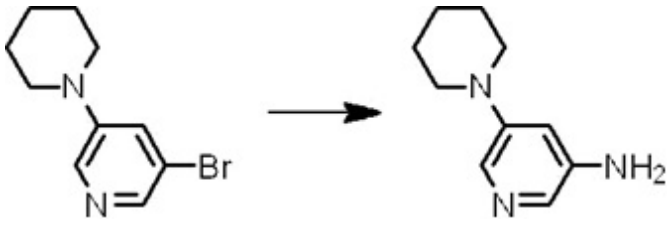
[0420] <0100-2 и 0100-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0100-2		MSm/z(M+H):578.
0100		
0100-3		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.52(1H,d,J=2.7Hz),8.13(1H,d,J=9.0Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.91(1H,d,J=2.7Hz),7.88(1H,d,J=2.1Hz),7.34(1H,dd,J=2.7Hz,2.1Hz),7.19(1H,d,J=9.0Hz),4.74-4.57(1H,m),3.54-3.42(1H,m),2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m),1.42(6H,d,J=8.7Hz). MSm/z(M+H):448.

[0421] <Пример 0101>

<0101-1>



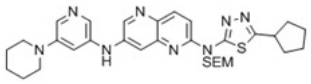
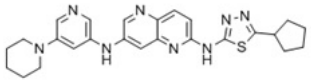
[0422] 25% Водный раствор аммиака (2 мл) добавляли к смеси 3-бром-5-(пиперидин-1-ил)пиридина (119 мг) и оксида меди (I) (36 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 60 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой

собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(пиперидин-1-ил)пиридин-3-амин (28 мг).

MS m/z (M+H): 178.

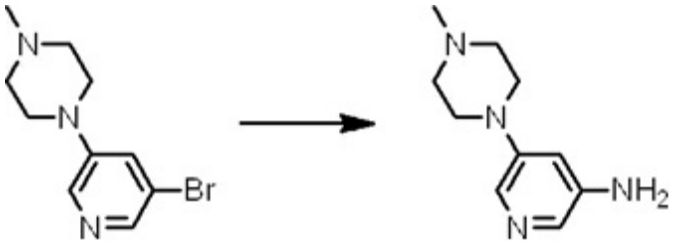
[0423] <0101-2 и 0101-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0101-2		MS m/z (M+H): 603.
0101		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.49 (1H, d, J=2.7Hz), 8.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.95-7.91 (2H, m), 7.86-7.83 (1H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=8.7Hz), 3.51-3.42 (1H, m), 3.31-3.25 (4H, m), 2.30-2.18 (2H, m), 1.94-1.60 (12H, m). MS m/z (M+H): 473.
0101-3		

[0424] <Пример 0102>

<0102-1>

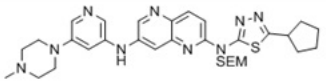
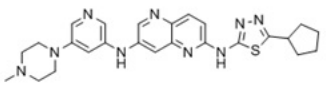


[0425] 25% Водный раствор аммиака (1 мл) добавляли к смеси 1-(5-бромпиридин-3-ил)-4-метилпиперазина (28 мг) и оксида меди (I) (8 мг) в N-метилпирролидоне (1 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 2,5 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-амин (11 мг).

MS m/z (M+H): 193.

[0426] <0102-2 и 0102-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0102-2		MS m/z (M+H): 618.
0102		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.49 (1H, d, J=2.7Hz), 8.11 (1H, d, J=9.0Hz), 8.04 (1H, d, J=1.8Hz), 7.94 (1H, d, J=2.7Hz), 7.82 (1H, d, J=2.4Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.4Hz, 1.8Hz), 7.14 (1H, d, J=9.0Hz), 3.54-3.42 (1H, m), 3.33-3.27 (4H, m), 2.67-2.61 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.30-2.18 (2H, m), 1.94-1.72 (6H, m). MS m/z (M+H): 488.
0102-3		

[0427] <Пример 0103>

<0103-1>

[0428] 3,3-Диметилбутанал (200 мг) добавляли к раствору 1-метил-3,5-

динитропиридин-2(1H)-она (200 мг) и ацетата аммония (790 мг) в метаноле (18 мл) и 7 моль/л аммиак/метанол (2 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным гидросульфатом натрия. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-(трет-бутил)-5-нитропиридин (72 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,28 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,96 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,47-8,44 (1H, м), 1,43 (9H, с).

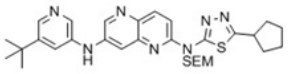
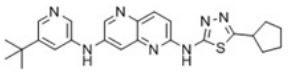
[0429] <0103-2>

[0430] 3-(Трет-бутил)-5-нитропиридин (72 мг) и формиат аммония (503 мг) добавляли к смеси 10% палладий-уголь (20 мг) в метаноле (4 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(трет-бутил)пиридин-3-амин (48 мг).

MS m/z (M+H): 151.

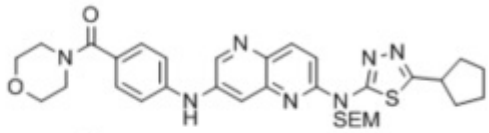
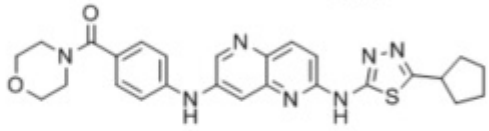
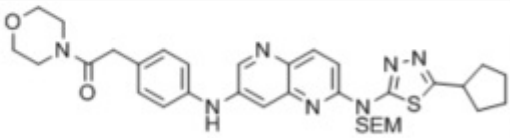
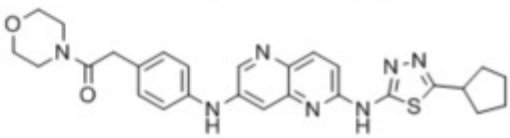
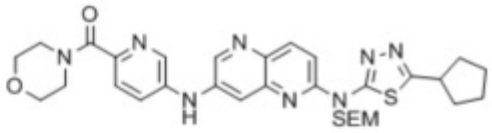
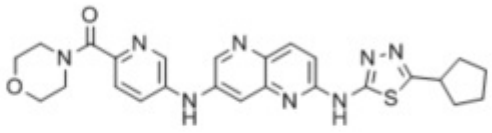
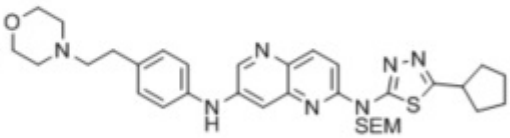
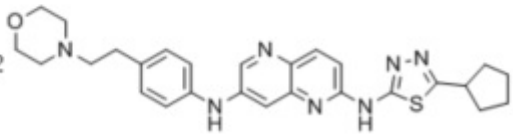
[0431] <0103-3 и 0103-4>

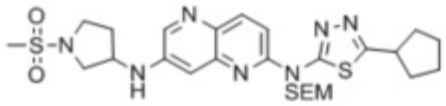
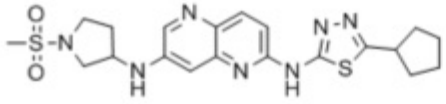
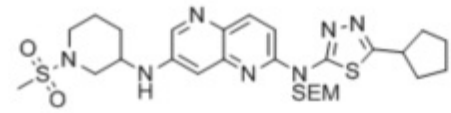
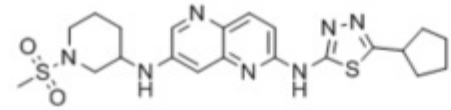
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0103-3		MSm/z(M+H):576.
0103-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 8.49(1H,brs),8.32(1H,brs),8.28(1H,brs),8.12(1H,d,J=8.7Hz),7.94-7.83(2H,m),7.17(1H,d,J=8.7Hz),3.54-3.42(1H,m),2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m),1.42(9H,s). MSm/z(M+H):446.

[0432] <Примеры 0104-0109>

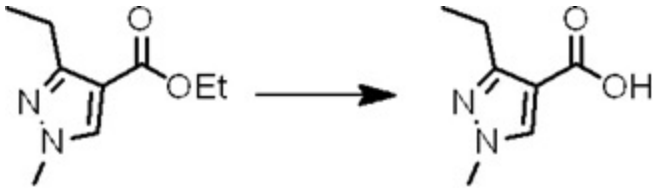
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0104	0104-1 	MSm/z(M+H):632. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.52(1H,brs),8.12(1H,d,J=8.7Hz),7.89(1H,brs),7.46(2H,d,J=8.7Hz),7.32(2H,d,J=8.7Hz),7.16(1H,d,J=8.7Hz),3.82-3.63(8H,m),3.54-3.42(1H,m),2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):502.
	0104-2 	
0105	0105-1 	MSm/z(M+H):646. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.49(1H,brs),8.11(1H,d,J=8.7Hz),7.87(1H,brs),7.28(2H,d,J=8.1Hz),7.25(2H,d,J=8.1Hz),7.13(1H,d,J=8.7Hz),3.75(2H,brs),3.72-3.42(9H,m),2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):516.
	0105-2 	
0106	0106-1 	MSm/z(M+H):633. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.53(1H,d,J=2.7Hz),8.50(1H,brs),8.13(1H,d,J=9.0Hz),7.93(1H,d,J=2.7H),7.76-7.73(2H,m),7.18(1H,d,J=9.0Hz),3.86-3.64(8H,m),3.54-3.42(1H,m),2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):503.
	0106-2 	
0107	0107-1 	MSm/z(M+H):632. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.44(1H,brs),8.07(1H,d,J=9.0Hz),7.77(1H,brs),7.41-7.37(2H,brs),7.27-7.23(2H,brs),7.08(1H,d,J=9.0Hz),3.83-3.75(4H,m),3.54-3.42(1H,m),2.90-2.81(2H,m),2.73-2.56(6H,m),2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):502.
	0107-2 	

Пример No			
0108	0108-1		MSm/z(M+H):590.
	0108-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.35(1H,d,J=2.7Hz),8.06(1H,d,J=8.7Hz),7.10(1H,d,J=8.7Hz),7.07(1H,d,J=2.7Hz),3.70-3.14(6H,m),2.93(3H,s),2.38-2.25(2H,m),2.21-2.08(2H,m),2.00-1.64(6H,m). MSm/z(M+H):460.
0109	0109-1		MSm/z(M+H):604.
	0109-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.37(1H,d,J=2.1Hz),8.04(1H,d,J=8.4Hz),7.10(1H,d,J=2.1Hz),7.06(1H,d,J=8.4Hz),3.77-3.24(6H,m),2.90(3H,s),2.19-1.43(12H,m). MSm/z(M+H):474.

[0433] <Пример 0110>

<0110-1>



[0434] 4 моль/л Водный раствор гидроксида натрия (2 мл) добавляли к раствору этил 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилата (100 мг) в этаноле (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный продукт доводили до pH 2, добавляя 2 моль/л хлористоводородной кислоты, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (71 мг).

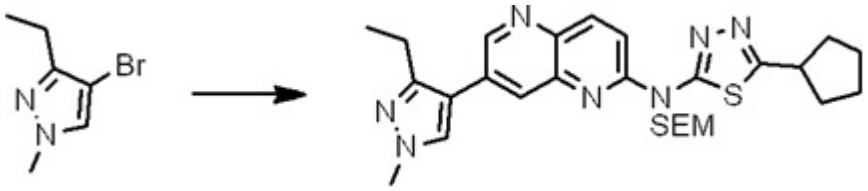
MS m/z (M+H): 155.

[0435] <0110-2>

[0436] N-Бромсукцинимид (90 мг) добавляли к смеси 3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (71 мг) и гидрокарбоната натрия (132 мг) в N,N-диметилформамиде (2,3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол (74 мг).

MS m/z (M+H): 189.

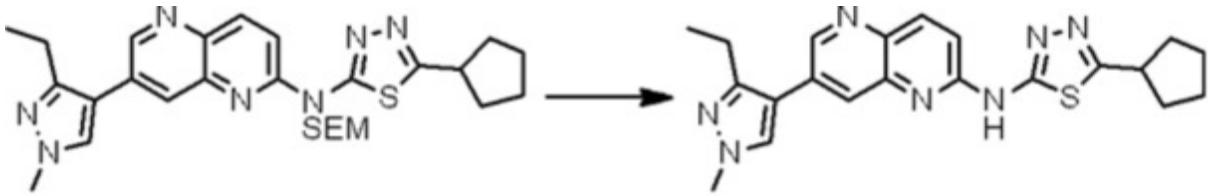
[0437] <0110-3>



[0438] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), бис(пинаколато)дибора (15 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (3 мг), и ацетата калия (8 мг) в 1,4-диоксане (0,8 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. 4-Бром-3-этил-1-метил-1H-пиразол (14 мг), карбонат натрия (8 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) добавляли к реакционной смеси, после чего проводили взаимодействие при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (33 мг).

MS m/z (M+H): 536.

[0439] <0110-4>



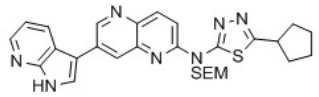
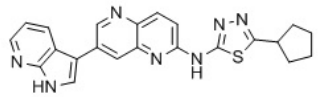
[0440] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 5-циклопентил-N-(7-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (33 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(3-этил-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (10 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,78 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,70 (1H, с), 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,54-3,42 (1H, м), 3,37 (3H, с), 2,89 (2H, кв.,7,8 Гц), 2,30-2,18 (2H, м), 1,94-1,72 (6H, м), 1,31 (3H, т, J=7,8 Гц).

MS m/z (M+H): 406.

[0441] <Пример 0111>

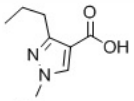
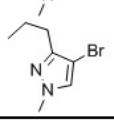
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No			
0111	0111-1		MSm/z(M+H):544.
	0111-2		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 9.07(1H,d,J=2.1Hz),8.46-8.34(3H,m), 8.26(1H,d,J=9.0Hz),7.84(1H,s),7.35(1H,d,J=9 .0Hz),7.33-7.27(1H,m),3.54-3.42(1H,m), 2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):414.

[0442] <Пример 0112>

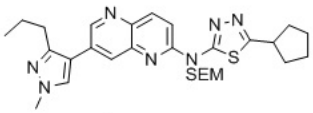
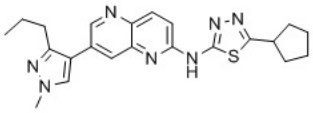
<0112-1 и 0112-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1 и 0110-2.

Пример No			
0112	0112-1		MSm/z(M+H):169.
	0112-2		MSm/z(M+H):203.

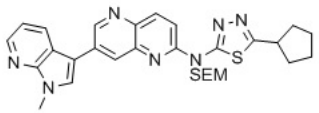
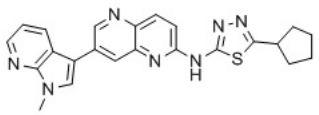
[0443] <0112-3 и 0112-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No			
0112	0112-3		MSm/z(M+H):550.
	0112-4		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 8.78(1H,d,J=2.1Hz),8.23(1H,d,J=8.7Hz),8.19(1H,d,J=2.1Hz),7.73(1H,s),7.35(1H,d,J=8.7Hz) ,3.95(3H,s),3.56-3.46(1H,m),2.87-2.80 (2H,m),2.33-2.22(4H,m),1.98-1.66(9H,m). MSm/z(M+H):420.

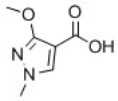
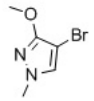
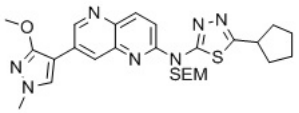
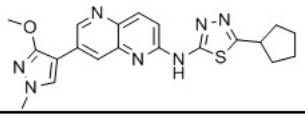
[0444] <Пример 0113>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No			
0113	0113-1		MSm/z(M+H):558.
	0113-2		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.45-8.23(4H,m), 7.76(1H,s),7.37-7.22(2H,m),4.03(1H,s), 3.54-3.42(1H,m),2.30-2.18(2H,m), 1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):428.

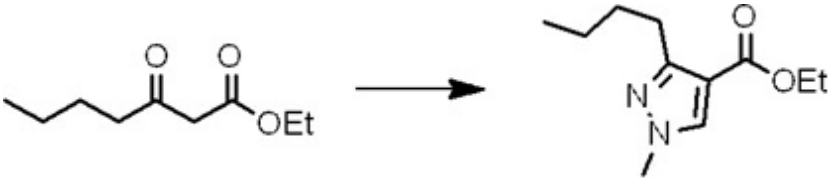
[0445] <Пример 0114>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1-0110-4.

Пример No			
0114	0114-1		MSm/z(M+H):157.
	0114-2		MSm/z(M+H):191.
	0114-3		MSm/z(M+H):538.
	0114-4		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.60(1H,brs),8.40(1H,brs),8.33(1H,d,J=9.0Hz),7.81(1H,s),7.27(1H,d,J=9.0Hz),4.16(3H,s),3.87(3H,s),3.54-3.42(1H,m),2.30-2.18(2H,m),1.94-1.72(6H,m). MSm/z(M+H):408.

[0446] <Пример 0115>

<0115-1>

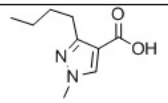
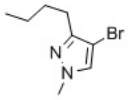
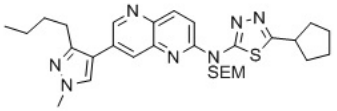
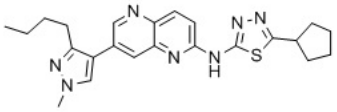


[0447] Раствор метилгидразина (0,37 мл) и этилформиата (0,90 мл) в этаноле (3,5 мл) перемешивали в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником, и к нему добавляли этил 3-оксогептаноат (2,4 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли 20% раствор этоксида натрия-этанол (3,5 мл), а затем перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и 3 моль/л водного раствора гидросульфата калия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, этил 3-бутил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (669 мг).

MS m/z (M+H): 211.

[0448] <0115-2-0115-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1-0110-4.

Пример No		
0115-2		MSm/z(M+H):183.
0115-3		MSm/z(M+H):217.
0115 0115-4		MSm/z(M+H):564.
0115-5		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.78(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.20(1H,brs), 7.73(1H,s),7.35(1H,d,J=9.0Hz),3.95(3H,s),3.57 -3.42(1H,m),2.90-2.82(2H,m),2.33-2.21 (2H,m),1.96-1.63(8H,m),1.52-1.48 (2H,m),0.95(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):434.

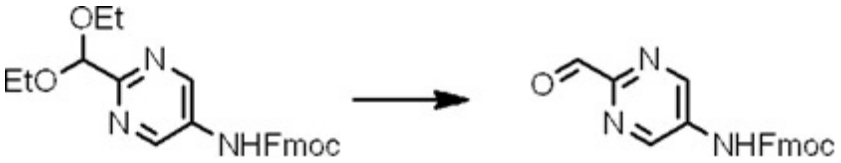
[0449] <Пример 0116>

<0116-1>

[0450] Раствор (9H-флуорен-9-илметокси)карбонил хлорида (826 мг) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли к смеси 2-(диэтоксиметил)пиримидин-5-амина (629 мг), гидрокарбоната натрия (800 мг) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (4 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при той же температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 9H-флуорен-9-ил)метил (2-(диэтоксиметил)пиримидин-5-ил)карбамат (810 мг).

MS m/z (M+H): 420.

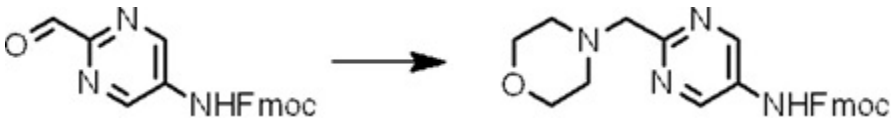
[0451] <0116-2>



[0452] 1 моль/л Хлористоводородной кислоты добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил (2-(диэтоксиметил)пиримидин-5-ил)карбамата (810 мг) в ацетоне (2,4 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и к ней добавляли (+)-10-камфорсульфокислоту (66 мг), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (9H-флуорен-9-ил)метил (2-формилпиримидин-5-ил)карбамат (99 мг).

MS m/z (M+H): 346.

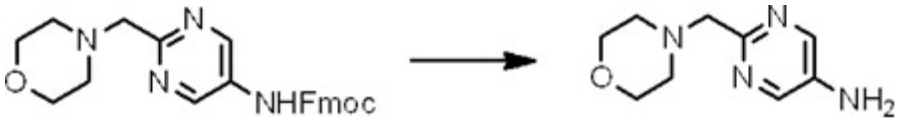
[0453] <0116-3>



[0454] Морфолин (0,037 мл), натрий триацетоксиборгидрид (150 мг) и уксусную кислоту (0,024 мл) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил (2-формилпиримидин-5-ил)карбамата (99 мг) в дихлорметане (2,8 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, (9H-флуорен-9-ил)метил (2-(морфолинометил)пиримидин-5-ил)карбамат (89 мг).

MS m/z (M+H): 417.

[0455] <0116-4>

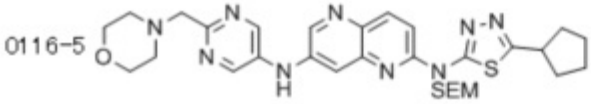
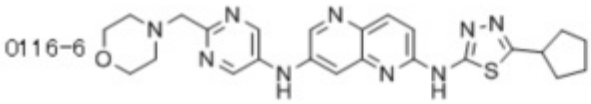


[0456] Диэтиламин (1 мл) добавляли к раствору (9H-флуорен-9-ил)метил (2-(морфолинометил)пиримидин-5-ил)карбамата (89 мг) в дихлорметане (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-(морфолинометил)пиримидин-5-амин (30 мг).

MS m/z (M+H): 195.

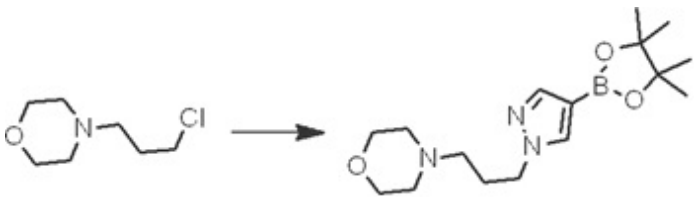
[0457] <0116-5 и 0116-6>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0046-1 и 0046-2.

Пример No		
0116-5		MS m/z (M+H): 620.
0116-6		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.77 (2H, s), 8.49 (1H, brs), 8.12 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.85 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 3.84-3.78 (4H, m), 3.39-3.34 (2H, s), 2.69-2.63 (4H, m), 3.54-3.42 (1H, m), 2.30-2.18 (2H, m), 1.94-1.72 (6H, m). MS m/z (M+H): 490.

[0458] <Пример 0117>

<0117-1>



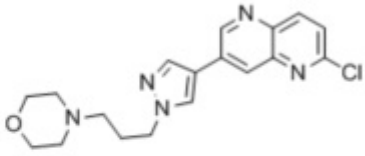
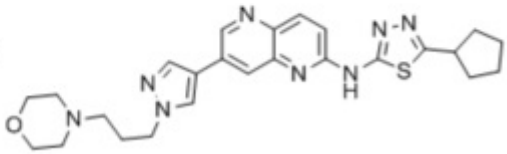
[0459] Смесь 4-(3-хлорпропил)морфолина (648 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (500 мг), карбоната цезия (837 мг) и йодид натрия

(77 мг) в ацетонитриле (3 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (485 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,78 (1H, с), 7,68 (1H, с), 4,19 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,76-3,66 (4H, м), 3,70 (2H, т, J=4,8 Гц), 2,45-2,35 (4H, м), 2,10-1,98 (2H, м), 1,31(12H, с).

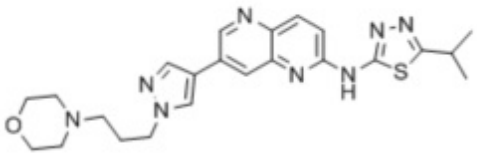
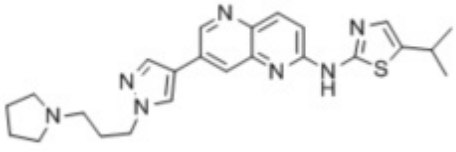
[0460] <0117-2 и 0117-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0117	0117-2	 MSm/z(M+H):358.
	0117-3	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8.90(1H,d,J=2.1Hz),8.27(1H,d,2.1Hz),8.21(1H,d,J=8.7Hz),8.02(2H,s),7.32(1H,d,J=8.7Hz),4.35-4.28(2H,m),3.78-3.74(4H,m),3.56-3.46(1H,m),2.52-2.46(4H,m),2.45-2.37(2H,m),2.34-2.23(2H,m),2.20-2.09 (2H,m),1.98-1.75(6H,m). MSm/z(M+H):491.

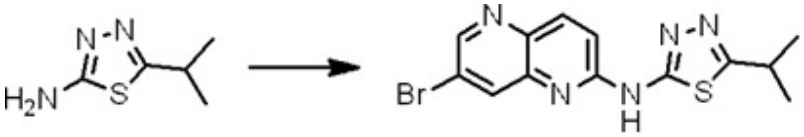
[0461] <Примеры 0118 и 0119>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0001-5.

Пример No		
0118	0118-1	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8.90(1H,d,J=2.1Hz),8.28(1H,d,J=2.1Hz),8.22(1H,d,J=9.0Hz),8.03(2H,s),7.34(1H,d,J=9.0Hz),4.34-4.27(2H,m),3.77-3.72(4H,m),3.51-3.39(1H,m),2.51-2.46(4H,m),2.44-2.37(2H,m),2.20-2.08(2H,m),1.52(6H,d,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):465.
119	0119-1	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1): 8.86(1H,brs),8.29(1H,brs),8.15(1H,d,J=9.0Hz),8.04(1H,s),8.01(1H,s),7.26(1H,d,J=9.0Hz),7.09(1H,s),4.33-4.26(2H,m),3.27-3.15(1H,m),2.60-2.47(4H,m),2.23-2.11(2H,m),1.91-1.78(6H,m),1.42(6H,d,J=6.3Hz). MSm/z(M+H):448.

[0462] <Пример 0120>

<0120-1>



[0463] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (2,01 г), 5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (1,18 г) и карбоната калия (1,71 г) в диметилсульфоксиде (16 мл) перемешивали при 130°C в течение 2 часов. После того, как полученную реакционную смесь охлаждали

до комнатной температуры, твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,21 г).

MS m/z (M+H): 351.

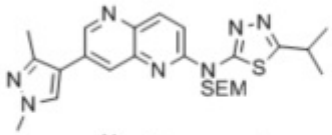
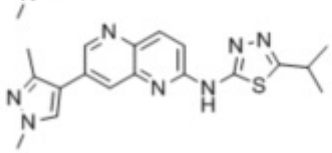
[0464] <0120-2>

[0465] (2-(Триметилсилил)этокси)метилхлорид (1,66 мл) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (2,21 г) в N-метилпирролидоне (60 мл), а затем перемешивали в течение 15 минут при охлаждении на льду, и к нему добавляли 60% гидрид натрия (505 мг), а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,71 г).

MS m/z (M+H): 480.

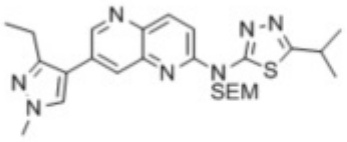
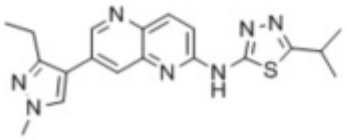
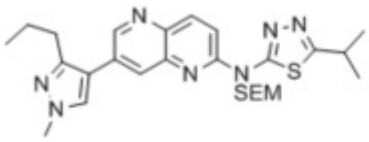
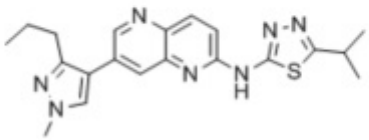
[0466] <0120-3 и 0120-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No		
0120-3		MS m/z (M+H): 496.
0120-4		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.79 (1H, brs), 8.24 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.21 (1H, brs), 7.76 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.7 Hz), 3.95 (3H, s), 3.49-3.37 (1H, m), 2.52 (3H, s), 1.50 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 366.

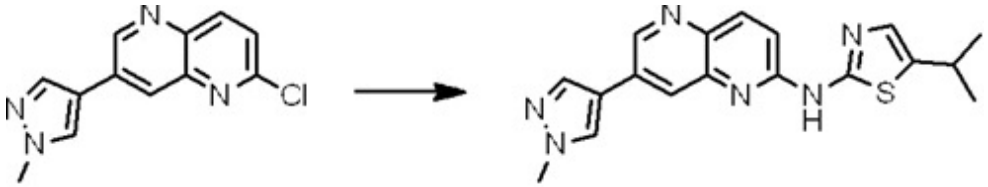
[0467] <Примеры 0121 и 0122>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No			
0121	0121-1		MSm/z(M+H):510.
	0121-2		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1): 8.78(1H,d,J=2.1Hz),8.24(1H,d,J=8.7Hz),8.20(1H,d,J=2.1Hz),7.71(1H,s),7.37(1H,d,J=8.7Hz),3.96(3H,s),3.49-3.36(1H,m),2.90(2H,q,J=7.8Hz),1.50(6H,d,J=6.6Hz),1.31(3H,t,J=7.8Hz). MSm/z(M+H):380.
0122	0122-1		MSm/z(M+H):524.
	0122-2		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.78(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.19(1H,brs),7.73(1H,s),7.35(1H,d,J=9.0Hz),3.95(3H,s),3.49-3.37(1H,m),2.88-2.80(2H,m),1.78-1.68(2H,m),1.50(6H,d,J=6.6Hz),1.06-0.97(3H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):394.

[0468] <Пример 0123>

<0123-1>



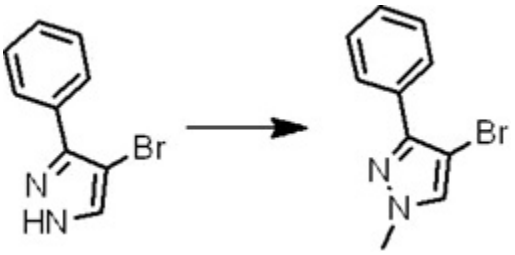
[0469] Смесь 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (14 мг), 5-изопропилтиазол-2-амина (10 мг), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (7 мг) и карбоната цезия (48 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиазол-2-амин (3,8 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,85 (1H, ушир.с), 8,29 (1H, ушир.с), 8,14 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,00 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,26 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,08 (1H, с), 3,36 (3H, с), 3,25-3,15 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 351.

[0470] <Пример 0124>

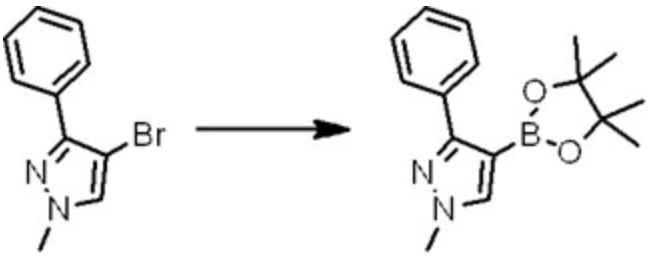
<0124-1>



[0471] 60% Гидрид натрия (516 мг) добавляли к раствору 4-бром-3-фенил-1H-пиразола (1,44 г) и йодметана (0,80 мл) в N-метилпирролидоне (13 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду при той же температуре. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-1-метил-3-фенил-1H-пиразол (811 мг).

MS m/z (M+H): 237,239.

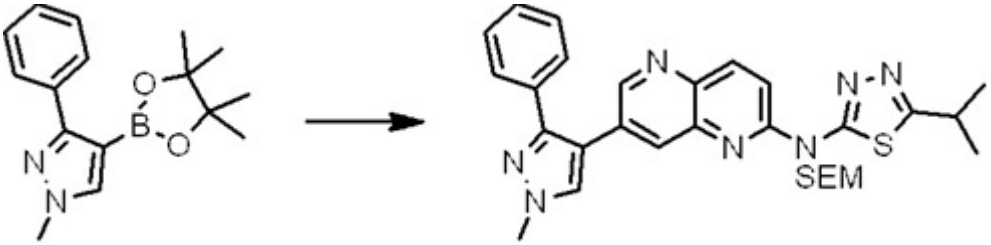
[0472] <0124-2>



[0473] Раствор 1,6 моль/л n-бутиллитийгексана (1,2 мл) добавляли к раствору 4-бром-1-метил-3-фенил-1H-пиразола (300 мг) в тетрагидрофуране (6 мл) при -80°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, и к нему добавляли 2-изопропилокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (470 мг) при той же температуре, а затем перемешивали, нагревая до комнатной температуры в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-метил-3-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (184 мг).

MS m/z (M+H): 285.

[0474] <0124-3>

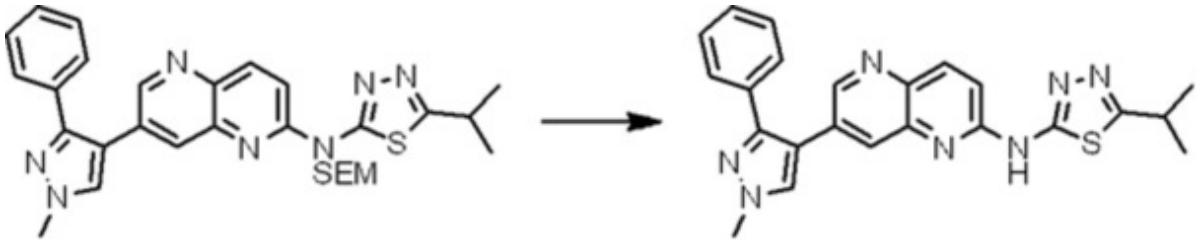


[0475] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), 1-метил-3-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (15 мг), карбоната натрия (8 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и воды (0,1 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и воду.

Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (11 мг).

MS m/z (M+H): 558.

[0476] <0124-4>



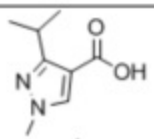
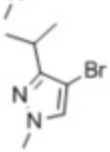
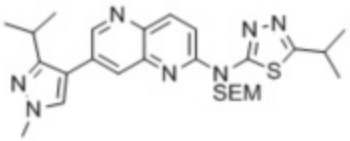
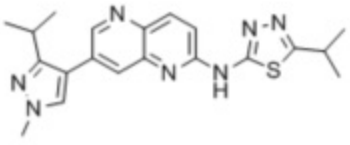
[0477] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (11 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (5,2 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,59 (1H, ушир.с), 8,18 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,13 (1H, ушир.с), 7,84 (1H, с), 7,56-7,24 (6H, м), 3,47-3,34 (1H, м), 3,36 (3H, с), 1,48 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 428.

[0478] <Пример 0125>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1-0110-4.

Пример No		
0125-1		MS m/z (M+H): 169.
0125-2		MS m/z (M+H): 203, 205.
0125-3		MS m/z (M+H): 524.
0125-4		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.75 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.18 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.63 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.7 Hz), 3.48-3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 1.49 (6H, d, J=7.2 Hz), 1.34 (6H, d, J=6.6 Hz). MS m/z (M+H): 394.

[0479] <Пример 0126>

<0126-1>

[0480] 6% Водный раствор гипохлорида натрия (7 мл) добавляли к смеси 2-циклопентилэтанола (1,4 г), гидрокарбоната натрия (3,1 г) и свободного радикала 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (19 мг) в толуоле (20 мл), этилацетата (20 мл) и воды (3,5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 3 моль/л водного раствора гидросульфата калия (10 мл), калий йодид (120 мг) и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-циклопентил ацетальдегид (2,5 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,75 (1H, т, J=1,8 Гц), 2,44 (2H, дд, J=7,2 Гц,1,8 Гц), 2,34-2,19 (1H, м), 1,92-1,46 (6H, м), 1,22-1,05 (2H, м).

[0481] <0126-2>

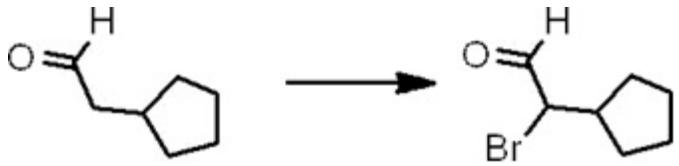
[0479] <Пример 0126>

<0126-1>

[0480] 6% Водный раствор гипохлорида натрия (7 мл) добавляли к смеси 2-циклопентилэтанола (1,4 г), гидрокарбоната натрия (3,1 г) и свободного радикала 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (19 мг) в толуоле (20 мл), этилацетата (20 мл) и воды (3,5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 3 моль/л водного раствора гидросульфата калия (10 мл), калий йодид (120 мг) и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-циклопентилацетальдегид (2,5 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,75 (1H, т, J=1,8 Гц), 2,44 (2H, дд, J=7,2 Гц,1,8 Гц), 2,34-2,19 (1H, м), 1,92-1,46 (6H, м), 1,22-1,05 (2H, м).

[0481] <0126-2>

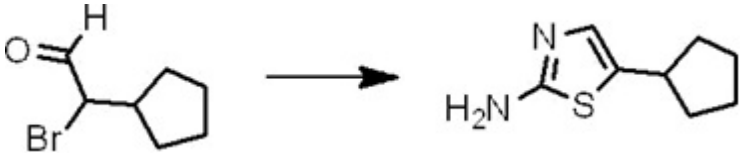


[0482] Трибромид триметилфениламмония (4,7 г) добавляли к раствору 2-циклопентилацетальдегида (2,5 г) в тетрагидрофуране (60 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали, при этом медленно нагревая до комнатной температуры в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном

давлении, получая, таким образом, 2-бром-2-циклопентилацетальдегид (2,4 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$): 9,39 (1H, д, J=3,9 Гц), 3,73-3,64 (1H, м), 2,03-1,46(7H, м), 1,22-1,05 (2H, м).

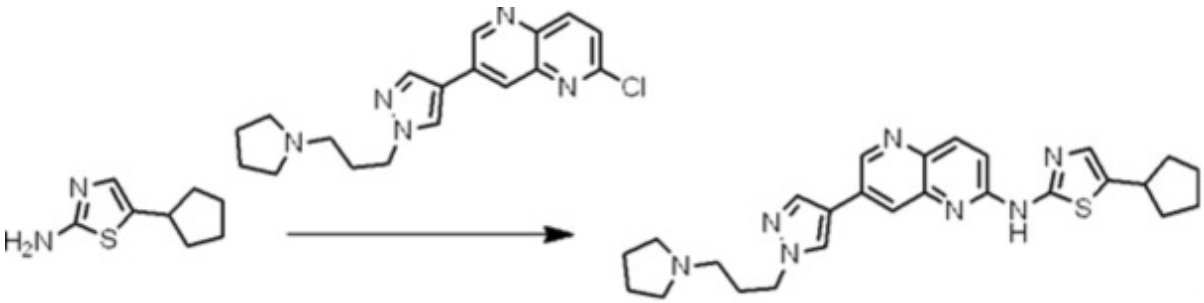
[0483] <0126-3>



[0484] Тиомочевину (936 мг) добавляли к раствору 2-бром-2-циклопентилацетальдегида (2,4 г) в этаноле (12 мл), а затем перемешивали в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 4 моль/л водным раствором гидроксида натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-циклопентилтиазол-2-амин (412 мг).

MS m/z (M+H): 169.

[0485] <0126-4>



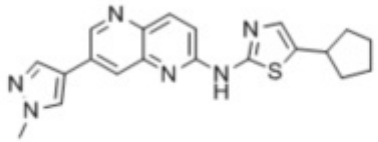
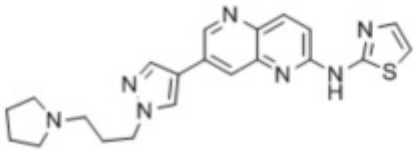
[0486] 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиазол-2-амин получали так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,86 (1H, ушир.с), 8,28 (1H, ушир.с), 8,14 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,04 (1H, с), 8,01 (1H, с), 7,25 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,09 (1H, с), 4,33-4,25 (2H, м), 3,30-3,19 (1H, м), 2,61-2,46 (6H, м), 2,24-2,11 (4H, м), 1,94-1,67(10H, м).

MS m/z (M+H): 474.

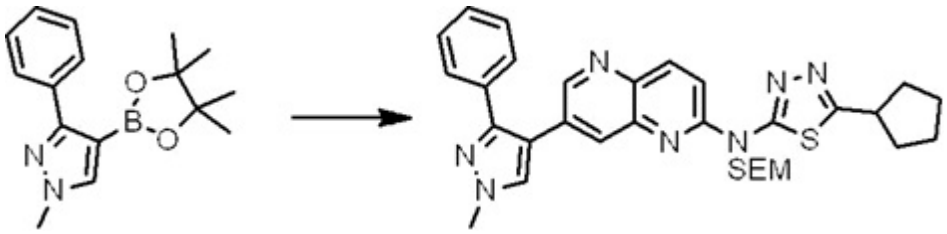
[0487] <Примеры 0127 и 0128>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No		
0127 0127-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.57(1H,brs),9.02(1H,d,J=2.1Hz),8.52(1H,s),8.25(1H,d,J=2.1Hz),8.20(1H,s),8.17(1H,d,J=8.7Hz),7.35(1H,d,J=8.7Hz),7.18(1H,s),3.92(3H,s),3.44-3.35(1H,m),2.16-2.05(2H,m),1.84-1.58(6H,m). MSm/z(M+H):377.
0128 0128-1		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 8.88(1H,brs),8.31(1H,brs),8.17(1H,d,J=9.0Hz),8.04(1H,s),8.00(1H,s),7.45(1H,d,J=3.9Hz),7.30(1H,d,J=9.0Hz),6.97(1H,d,J=3.9Hz),4.33-4.26(2H,m),2.60-2.47(6H,m),2.23-2.11(2H,m),1.88-1.78(4H,m). MSm/z(M+H):406.

[0488] <Пример 0129>

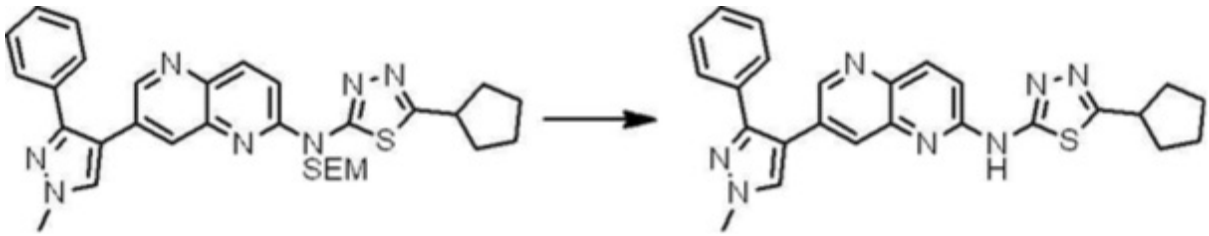
<0129-1>



[0489] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (10 мг), 1-метил-3-фенил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (8 мг), карбоната натрия (5 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (2 мг) и воды (0,07 мл) в 1,4-диоксане (0,7 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (4,7 мг).

MS m/z (M+H): 584.

[0490] <0129-2>



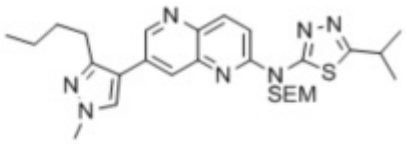
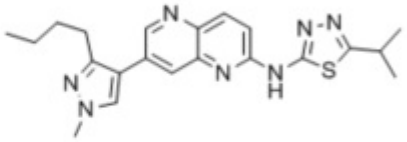
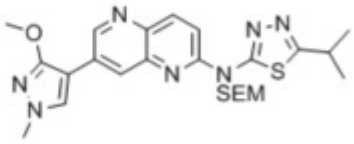
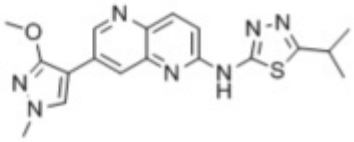
[0491] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 5-циклопентил-N-(7-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (4,7 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-метил-3-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,6 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,59 (1H, ушир.с), 8,18 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,13 (1H, ушир.с), 7,84 (1H, с), 7,56-7,24 (6H, м), 3,56-3,3,43 (1H, м), 3,36 (3H, с), 2,32-2,20 (2H, м), 1,96-1,74 (6H, м).

MS m/z (M+H): 454.

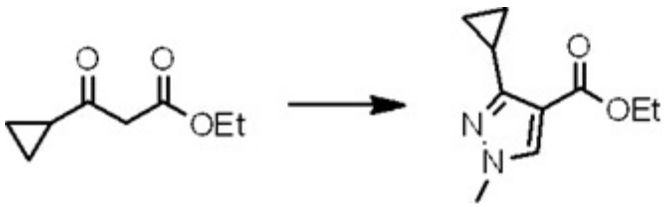
[0492] <Примеры 0130 и 0131>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No		
0130	0130-1 	MSm/z(M+H):538.
	0130-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.78(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.21(1H,brs), 7.73(1H,s),7.36(1H,d,J=9.0Hz),3.47-3.38 (1H,m),3.36(3H,s),2.91-2.84(2H,m),1.76-1.63(2H,m),1.51-1.40(2H,m), 1.49(6H,d,J=6.6Hz),0.96(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):408.
0131	0131-1 	MSm/z(M+H):512.
	0131-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 9.01(1H,d,J=1.8Hz),8.40(1H,d,J=1.8Hz),8.19(1H,d,J=9.0Hz),7.80(1H,s),7.30(1H,d,J=9.0Hz),4.09(3H,s),3.87(3H,s),3.50-3.38(1H,m),1.51(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):382.

[0493] <Пример 0132>

<0132-1>

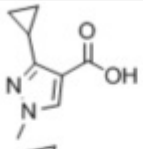
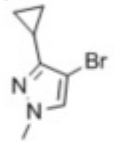
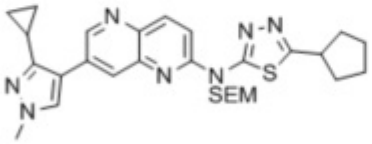
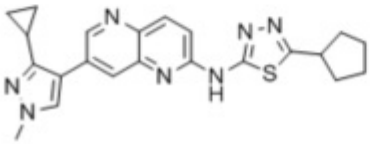


[0494] Раствор метилгидразина (0,18 мл) и этилформиата (0,45 мл) в этаноле (2 мл) перемешивали в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником, и к нему добавляли этил 3-циклопропил-3-оксопропаноат (1,0 г), а затем перемешивали при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли 20% раствор этоксид-этанола натрия (2 мл), а затем перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и 3 моль/л водного раствора гидросульфата калия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, этил 3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (167 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1):7,74 (1H, с), 4,29 (2H, кв.,J=6,6 Гц), 3,79 (3H, с), 2,56-2,46 (1H, м), 1,34 (3H, т, J=6,6 Гц), 1,00-0,87 (4H, м).

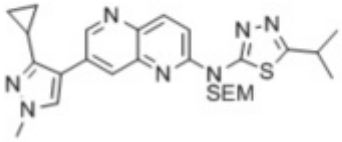
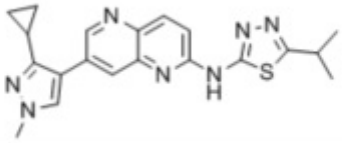
[0495] <0132-2-0132-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1-0110-4.

Пример No			
0132	0132-2		MSm/z(M+H):167.
	0132-3		MSm/z(M+H):201,203.
	0132-4		MSm/z(M+H):548.
	0132-5		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.96(1H,d,J=2.1Hz),8.42(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=8.7Hz),7.75(1H,s),7.35(1H,d,J=9.0Hz),3.92(3H,s),3.58-3.46(1H,m),2.34-2.18(2H,m),2.09-1.74(7H,m),1.06-0.97(4H,m). MSm/z(M+H):418.

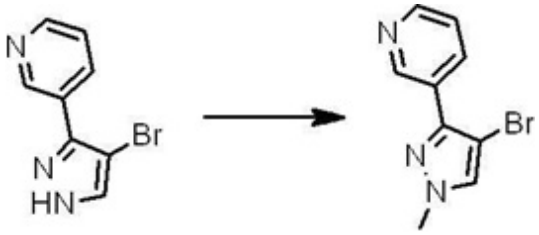
[0496] <Пример 0133>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No			
0133	0133-1		MSm/z(M+H):522.
	0133-2		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ:8.95(1H,brs),8.41(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.0Hz),7.74(1H,s),7.34(1H,d,J=9.0Hz),3.92(3H,s),3.49-3.34(1H,m),2.09-1.98(1H,m), 1.49(6H,d,J=7.2Hz),1.07-0.96(4H,m). MSm/z(M+H):392.

[0497] <Пример 0134>

<0134-1>



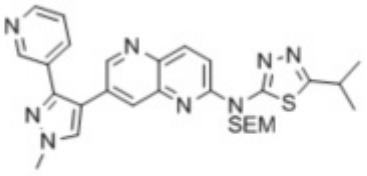
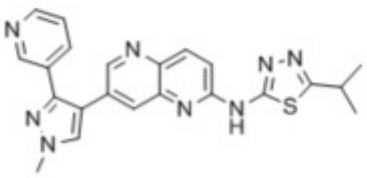
[0498] 60% Гидрид натрия (412 мг) добавляли к раствору 3-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)пиридина (1,90 г) в N-метилпирролидоне (7 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, и к нему добавляли йодметан (0,64 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной

смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (284 мг).

MS m/z (M+H): 238,240.

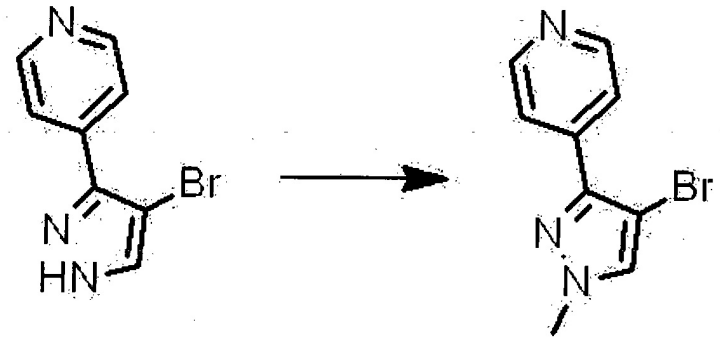
[0499] <0134-2 и 0134-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No		
0134-2		MSm/z(M+H):559.
0134-3		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.73(1H,d,J=1.8Hz),8.57(1H,d,J=1.8Hz),8.55-8.52(1H,m),8.23(1H,d,J=9.0Hz),8.14(1H,d,J=2.1hz),7.86(1H,s),7.89-7.83(1H,m), 7.41(1H,d,J=9.0Hz),7.40-7.34(1H,m),3.50-3.36(1H,m),3.37(3H,s),1.48(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):429.

[0500] <Пример 0135>

<0135-1>

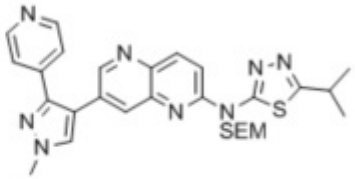
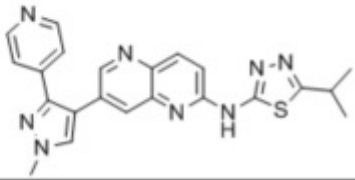


[0501] 60% Гидрид натрия (412 мг) добавляли к раствору 4-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)пиридина (2,77 г) в N-метилпирролидоне (7 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, и к нему добавляли йодметан (0,64 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (177 мг).

MS m/z (M+H): 238,240.

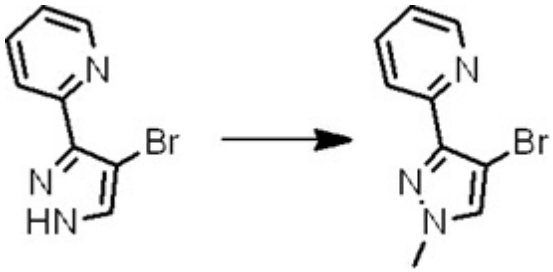
[0502] <0135-2 и 0135-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No		
0135-2		MS m/z (M+H): 559.
0135		
0135-3		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.59 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.50 (2H, d, J=6.0 Hz), 8.25 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.19 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.82 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=6.0 Hz), 7.38 (1H, d, J=9.0 Hz), 3.47-3.36 (1H, m), 3.36 (3H, s), 1.47 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 429.

[0503] <Пример 0136>

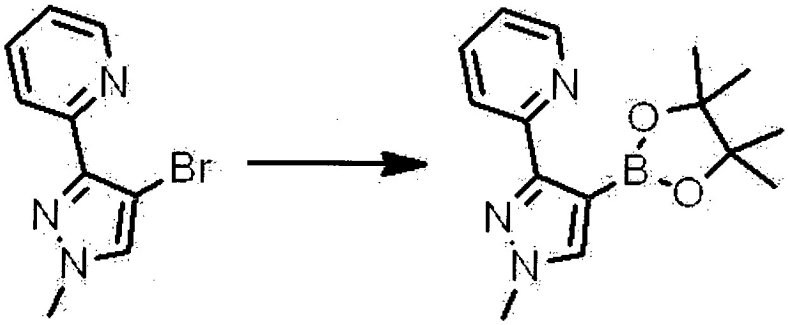
<0136-1>



[0504] 60% Гидрид натрия (412 мг) добавляли к раствору 2-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)пиридина (1,59 г) в N-метилпирролидоне (7 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, и к нему добавляли йодметан (0,64 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (770 мг).

MS m/z (M+H): 238,240.

[0505] <0136-2>

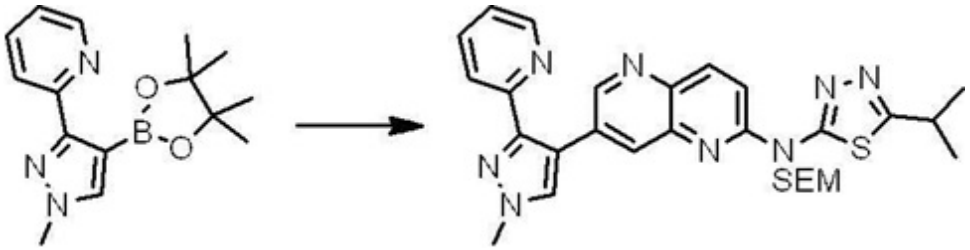


[0506] Раствор 1,6 моль/л n-бутиллитийгексана (1,45 мл) добавляли к раствору 2-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (370 мг) в тетрагидрофуране (8 мл) при -80°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, и к нему добавляли 2-изопропилокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (576 мг) при той же температуре, а затем перемешивали, при этом медленно нагревая до комнатной температуры в течение периода 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над

безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин (20 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1): 8,54-8,51 (1H, м), 8,34-8,23 (1H, м), 7,84-7,78 (1H, м), 7,79 (1H, с), 7,30-7,25 (1H, м), 3,97 (3H, с), 1,56(12H, с).

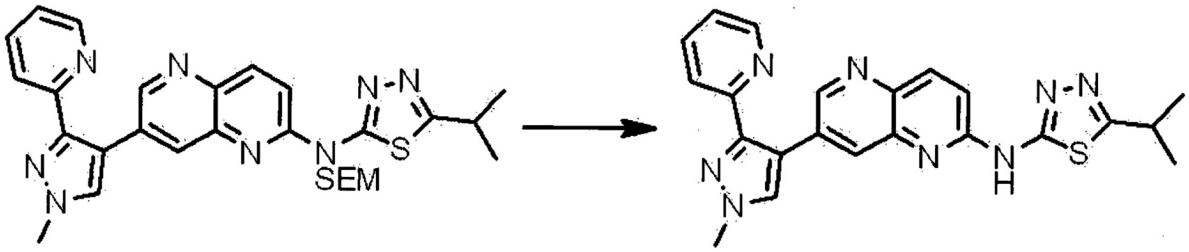
[0507] <0136-3>



[0508] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), 2-(1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридина (15 мг), карбоната натрия (8 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и воды (0,1 мл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (12 мг).

MS m/z (M+H): 559.

[0509] <0136-4>



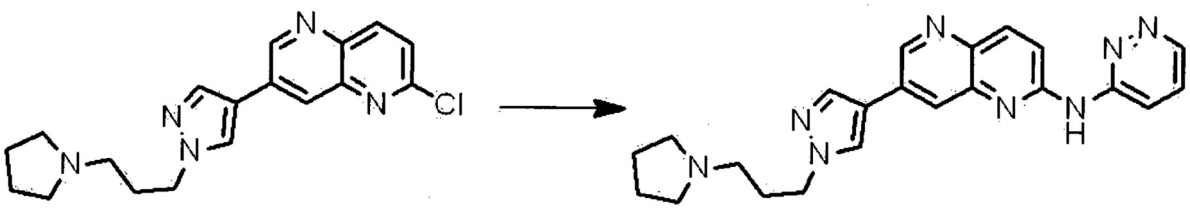
[0510] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (12 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (6,4 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,67 (1H, ушир.с), 8,54 (1H, д, J=3,9 Гц), 8,24 (1H, ушир.с), 8,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,85 (1H, с), 7,82-7,69 (2H, м), 7,35-7,27 (1H, м), 7,33 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,47-3,36 (1H, м), 3,37 (3H, с), 1,47 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 429.

[0511] <Пример 0137>

<0137-1>



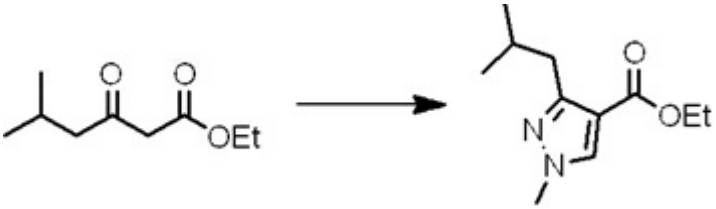
[0512] N-(пиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 9,12 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,89 (1H, с), 8,81 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,22 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,02 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,61 (1H, дд, J=9,0 Гц,1,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,33-4,25 (2H, м), 2,61-2,46 (6H, м), 2,23-2,15 (2H, м), 1,86-1,77 (4H, м).

MS m/z (M+H): 401.

[0513] <Пример 0138>

<0138-1>

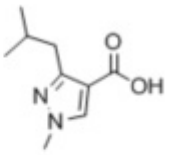
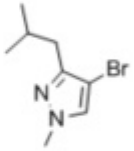
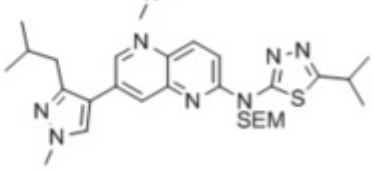
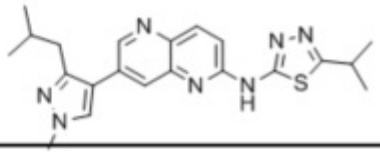


[0514] Раствор метилгидразина (0,29 мл) и этилформиата (0,65 мл) в этаноле (3 мл) перемешивали в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником, и к нему добавляли этил 5-метил-3-оксогексаноат (1,91 г), а затем перемешивали при той же температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли 20% раствор этоксид-этанола натрия (3 мл), а затем перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и 3 моль/л водного раствора гидросульфата калия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, этил 3-изобутил-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксилат (280 мг).

MS m/z (M+H): 211.

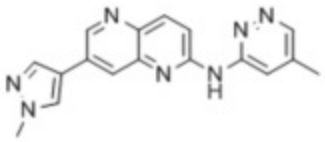
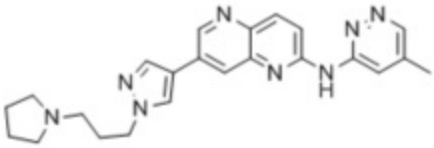
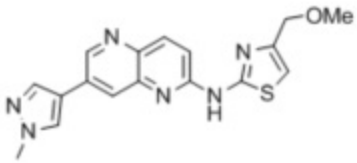
[0515] <0138-2-0138-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1-0110-4.

Пример No			
0138	0138-2		MSm/z(M+H):183.
	0138-3		MSm/z(M+H):217,219.
	0138-4		MSm/z(M+H):538.
	0138-5		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.79(1H,d,J=2.1Hz),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.22(1H,d,J=2.1Hz),7.74(1H,s),7.37(1H,d,J=9.0Hz),3.96(3H,s),3.49-3.36(1H,m),2.75(2H,d,J=7.2Hz),2.07-1.92(1H,m), 1.49(6H,d,J=7.2Hz), 0.97(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):408.

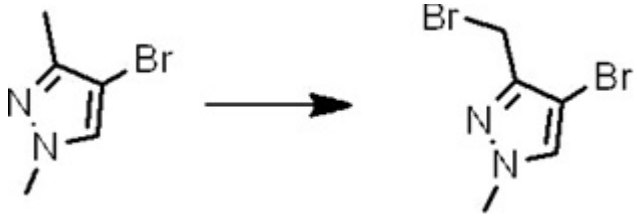
[0516] <Пример 0139-0141>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No			
0139	0139-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.69(1H,brs),9.03(1H,d,J=2.7Hz),8.76(2H,brs),8.47(1H,brs),8.31(1H,d,J=2.7Hz),8.21(1H,d,J=9.0Hz),8.18(1H,s),7.66(1H,d,J=9.0Hz),3.92(3H,s),2.42(3H,s). MSm/z(M+H):318.
0140	0140-1		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.89(1H,brs),8.66(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.0Hz),8.04(1H,s),7.99(1H,s),7.46(1H,d,J=9.0Hz),7.35(1H,brs),4.34-4.25(2H,m),3.73-3.66(2H,m),2.61-2.49(4H,m),2.50(3H,s),2.23-2.10(2H,m),1.88-1.78(4H,m). MSm/z(M+H):415.
0141	0141-1		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.86(1H,brs),8.28(1H,brs),8.17(1H,d,J=9.0Hz),7.98(1H,s),7.96(1H,s),7.27(1H,d,J=9.0Hz),6.85(1H,s),4.48(2H,s),4.02(3H,s),3.46(3H,s). MSm/z(M+H):353.

[0517] <Пример 0142>

<0142-1>

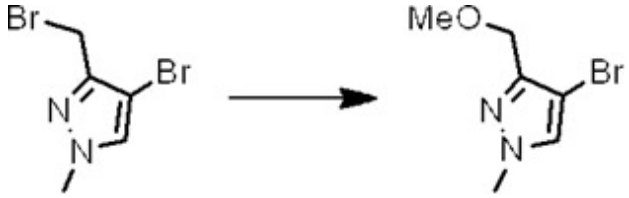


[0518] 2,2'-Азобис(изобутиронитрил) (27 мг) добавляли к раствору 4-бром-1,3-диметил-1H-пиразола (286 мг) и N-бромсукцинимида (320 мг) в хлорбензоле (6 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол (465 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 253.

[0519] <0142-2>

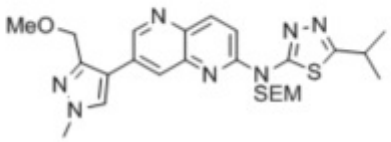
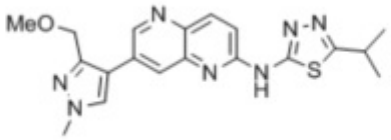


[0520] Раствор 28% метоксид-метанола натрия (2 мл) добавляли к раствору 4-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразола (84 мг) в метаноле (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к нему добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразол (42 мг).

MS m/z (M+H): 205.

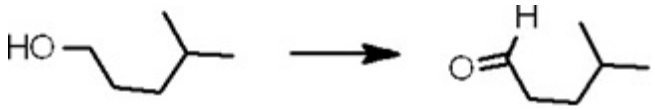
[0521] <0142-3 и 0142-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4

Пример No		
0142-3		MSm/z(M+H):526.
0142		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.42(1H,d,J=2.1Hz),8.24(1H,d,J=8.4Hz),7.86(1H,s),7.35(1H,d,J=8.4Hz),4.58(2H,s),3.58(3H,s),3.48-3.37(1H,m), 3.36(3H,s),1.48(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):396.
0142-4		

[0522] <Пример 0143>

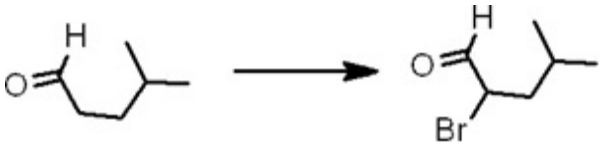
<0143-1>



[0523] Перрутенат тетрапропиламмония (171 мг) добавляли к смеси 4-метилпентан-1-ола (1,0 г), молекулярного сита 4A (1,0 г), и N-метилморфолин-N-оксид (1,26 г) в дихлорметане (30 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (дихлорметан), получая, таким образом, 4-метилпентанал (2,79 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,77 (1H, т, J=2,1 Гц), 2,43 (2H, т д, J=5,1 Гц,2,1 Гц), 1,66-1,48 (1H, м), 1,28-1,18 (2H, м), 0,91 (6H, д, J=6,0 Гц).

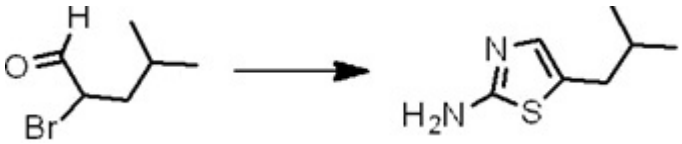
[0524] <0143-2>



[0525] Трибромид триметилфениламмония (4,0 г) добавляли к раствору 4-метилпентанала (2,79 г) в тетрагидрофуране (30 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали, при этом медленно нагревая до комнатной температуры в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-бром-4-метилпентанал (2,84 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,13 (1H, с), 3,46 (1H,t.J=6,6 Гц), 1,80-1,46 (3H, м), 1,04 (6H, д, J= 6,6 Гц).

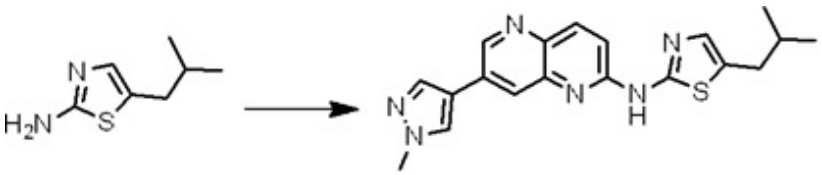
[0526] <0143-3>



[0527] Тиомочевину (744 мг) добавляли к раствору 2-бром-4-метилпентанал (2,84 г) в этаноле (10 мл), а затем перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-изобутилтиазол-2-амин (449 мг).

MS m/z (M+H): 157.

[0528] <0143-4>



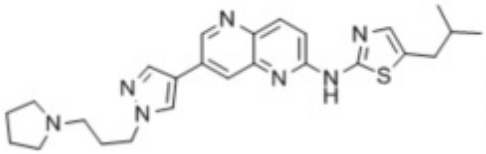
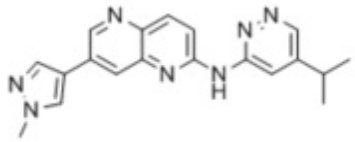
[0529] 5-изобутил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиазол-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,85 (1H, ушир.с), 8,26 (1H, ушир.с), 8,15 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,99 (1H, с), 7,93 (1H, с), 7,24 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,07 (1H, с), 4,02 (3H, с), 2,68 (2H, д, J=7,5 Гц), 2,02-1,90 (1H, м), 1,01 (6H, д, J=6,36 Гц).

MS m/z (M+H): 365.

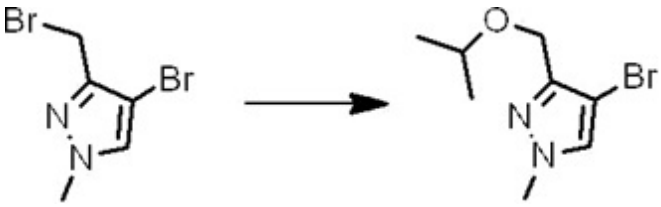
[0530] <Примеры 0144 и 0145>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No			
0144	0144-1		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8.86(1H,brs),8.27(1H,brs),8.15(1H,d,J=8.4Hz), 8.00(2H,s),7.24(1H,d,J=8.4Hz),7.07(1H,s),4.29 (2H,t,J=6.6Hz),2.68(2H,d,J=6.6Hz),2.59-2.47(6H,m),2.22-2.11(2H,m),2.02-1.91 (1H,m),1.86-1.78(4H,m),1.01(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):462.
0145	0145-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.72(1H,brs),9.04(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J =1.8Hz),8.72(1H,brs),8.46(1H,s),8.23-8.19 (2H,m),8.17(1H,s),7.70(1H,d,J=9.0Hz),3.92(3H ,s),3.11-2.98(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):346.

[0531] <Пример 0146>

<0146-1>

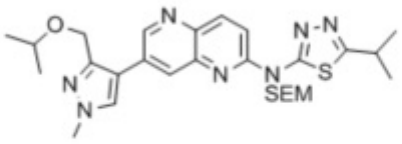
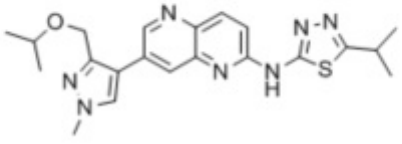


[0532] 60% Гидрид натрия (23 мг) добавляли к раствору смеси 4-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразола (72 мг) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и 2-пропанола (0,5 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-3-(изопропилоксиметил)-1-метил-1H-пиразол (57 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, с), 4,46 (2H, с), 3,85 (3H, с), 3,78-3,68 (1H, м), 1,22 (6H, д, J=6,6 Гц).

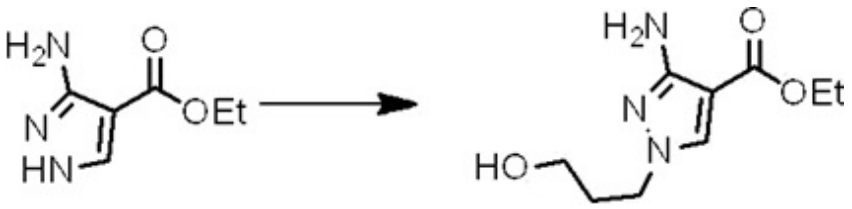
[0533] <0146-2 и 0146-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No			
	0146-2		MSm/z(M+H):554.
0146	0146-3		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ :8.88(1H,brs),8.52(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.0Hz),7.85(1H,s),7.37(1H,d,J=9.0Hz),4.61(2H,s),4.00(3H,s),3.97-3.88(1H,m),3.47-3.36(1H,m), 1.48(6H,d,J=6.6Hz),1.37(6H,d,J=6.0Hz). MSm/z(M+H):424.

[0534] <Пример 0147>

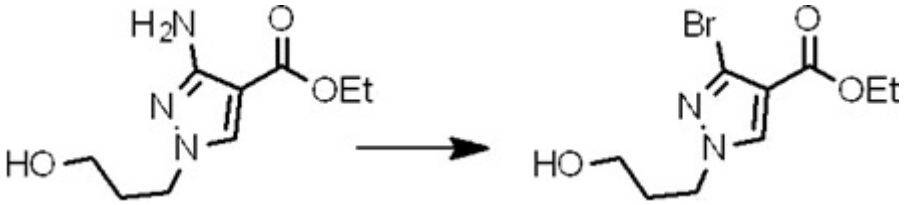
<0147-1>



[0535] После того как смесь этил 3-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (2,00 г), хлорида триоктилметиламмония (0,31 мг), и карбоната калия (3,25 г) в толуоле (25 мл) перемешивали в течение 15 минут при кипячении с обратным холодильником, к этой смеси добавляли 3-бромпропанол (1,45 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, этил 3-амино-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (3,01 г).

MS m/z (M+H): 214.

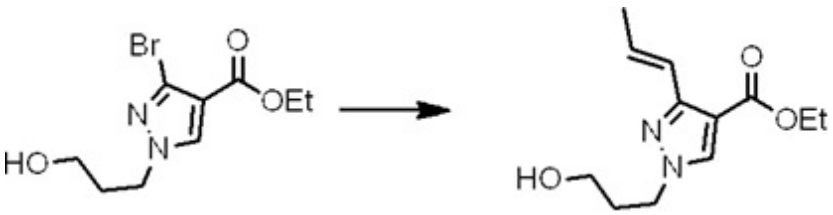
[0536] <0147-2>



[0537] Трет-бутил нитрит (2,12 мл) добавляли к смеси бромида меди(II) (3,71 г) в ацетонитриле (30 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 5 минут, и к ней добавляли этил 3-амино-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,01 г), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, этил 3-бром-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (1,58 г).

MS m/z (M+H): 277.

[0538] <0147-3>

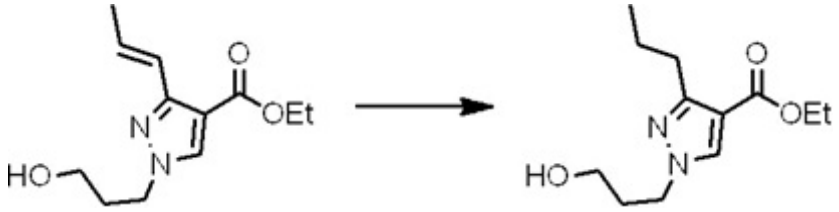


[0539] Смесь этил 3-бром-1-(3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (383 мг), (E)-4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (278 мг), карбоната натрия (366 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (97 мг) и воды (1 мл) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и

растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, (E)-этил 1-(3-гидроксипропил)-3-(проп-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (236 мг).

MS m/z (M+H): 239.

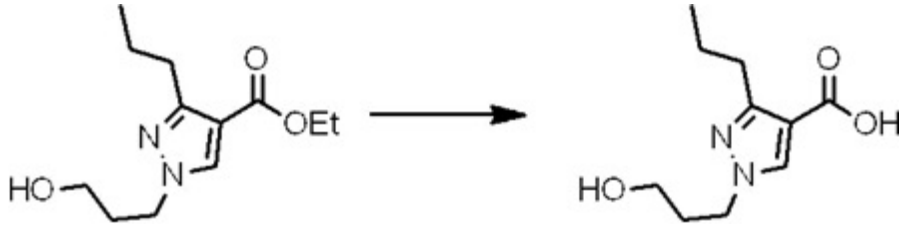
[0540] <0147-4>



[0541] (E)-Этил 1-(3-гидроксипропил)-3-(проп-1-ен-1-ил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (236 мг) добавляли к смеси 10% палладий-уголь (50 мг) в метаноле (10 мл), а затем перемешивали в течение 1,5 часов в атмосфере водорода. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, этил 1-(3-гидроксипропил)-3-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилат (206 мг).

MS m/z (M+H): 241.

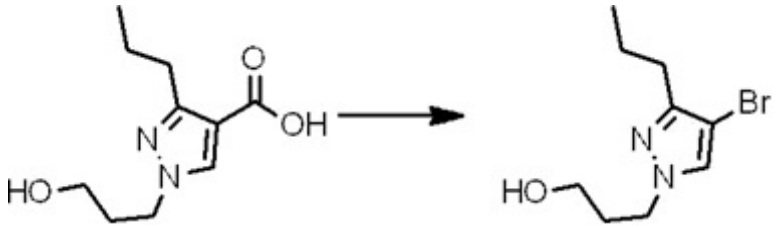
[0542] <0147-5>



[0543] 4 моль/л Водного раствора гидроксида натрия (2 мл) добавляли к раствору этил 1-(3-гидроксипропил)-3-пропил-1H-пиразол-4-карбоксилата (206 мг) в этаноле (2 мл), а затем перемешивали при 70°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный продукт доводили до pH 2, добавляя 3 моль/л водный раствор гидросульфата калия, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(3-гидроксипропил)-3-пропил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (171 мг).

MS m/z (M+H): 213.

[0544] <0147-6>

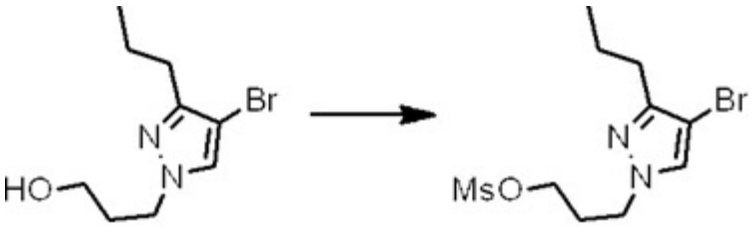


[0545] N-Бромсукцинимид (158 мг) добавляли к смеси 1-(3-гидроксипропил)-3-пропил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (206 мг) и гидрокарбоната натрия (291 мг) в N,N-диметилформамиде (4 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали

при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-бром-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (146 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, с), 4,20 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,56 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,67-3,56 (2H, м), 2,06-1,96 (2H, м), 1,75-1,61 (2H, м), 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц).

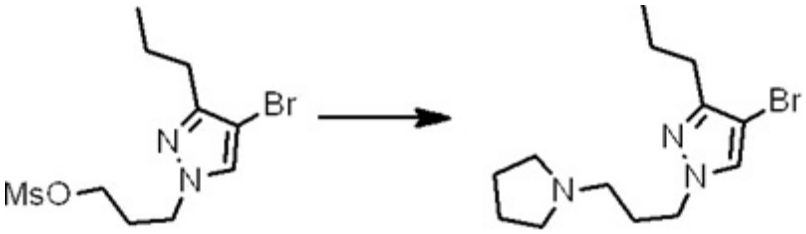
[0546] <0147-7>



[0547] Метансульфонилхлорид (0,043 мл) добавляли к раствору 3-(4-бром-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (90 мг) и триэтиламина (0,10 мл) в дихлорметане (3 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-бром-3-пропил-1H-пиразол-1-ил) пропил метансульфонат (136 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (1H, с), 4,27-4,08 (4H, м), 3,03 (3H, с), 2,56 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,34-2,23 (2H, м), 1,74-1,59 (2H, м), 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц).

[0548] <0147-8>

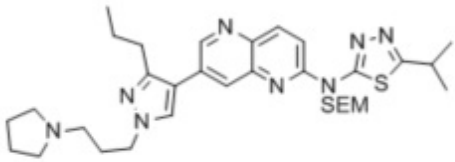
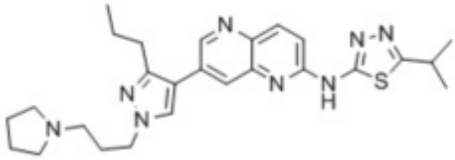


[0549] Пирролидин (0,037 мл) добавляли к смеси 3-(4-бром-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфоната (136 мг), и карбоната калия (127 мг) в ацетонитриле (2 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-3-пропил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (63 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,33 (1H, с), 4,10 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,56 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,50-2,43 (4H, м), 2,40 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,06-1,96 (2H, м), 1,82-1,73 (4H, м), 1,72-1,60 (2H, м), 0,95 (3H, т, J=7,2 Гц).

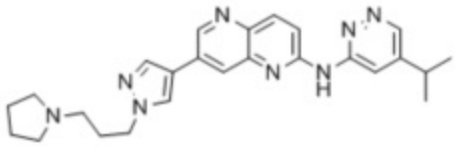
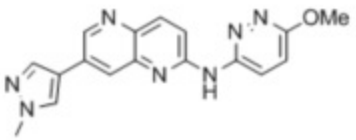
[0550] <0147-9 и 0147-10>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No		
0147	0147-9 	MS m/z(M+H):621.
	0147-10 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.80(1H,brs),8.24(1H,J=9.0Hz),8.21(1H,brs),7.80(1H,s),7.36(1H,d,J=9.0Hz),4.27-4.18(2H,m),3.78-3.64(2H,m),3.49-3.36(1H,m),2.92-2.81(2H,m),2.63-2.48(4H,m),2.22-2.08(2H,m),1.87-1.66(6H,m),1.49(6H,d,J=6.0Hz),1.10-0.96(3H,m). MS m/z(M+H):491.

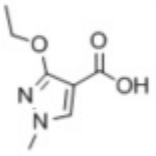
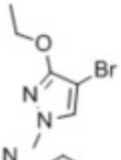
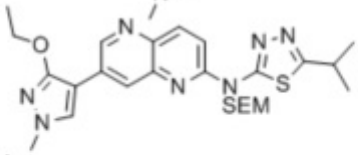
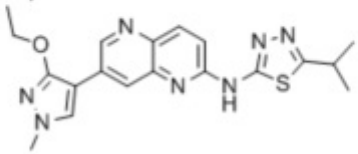
[0551] <Примеры 0148 и 0149>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0001-5.

Пример No		
0148	0148-1 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.89(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.0Hz),8.15(1H,brs),8.02(1H,s),7.98(1H,s),7.51(1H,d,J=9.0Hz),4.33-4.26(2H,m),3.14-3.00(1H,m),2.60-2.48(6H,m),2.24-2.10(2H,m),1.86-1.78(4H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):443.
0149	0149-1 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.84(1H,d,J=2.1Hz),8.17(1H,d,J=2.1Hz),8.16(1H,d,J=8.7Hz),7.96(1H,s),7.94(1H,s),7.48(1H,d,J=8.7Hz),7.38(1H,d,9.3Hz),7.14(1H,d,J=9.3Hz),6.86(3H,s),3.97(3H,s). MS m/z(M+H):334.

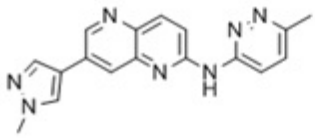
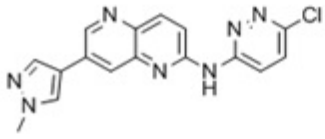
[0552] <Пример 0150>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-1-0110-4.

Пример No			
0150	0150-1		MSm/z(M+H):171.
	0150-2		MSm/z(M+H):205.
	0150-3		MSm/z(M+H):526.
	0150-4		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.97(1H,d,J=2.1Hz),8.35(1H,d,J=2.1Hz),8.23(1H,d,J=9.0Hz),7.84(1H,s),7.33(1H,d,J=9.0Hz),4.13(2H,q,6.6Hz),3.82(3H,s),3.49-3.37(1H,m),1.50(6H,d,J=6.6Hz),1.47(3H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):396.

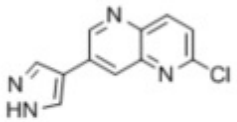
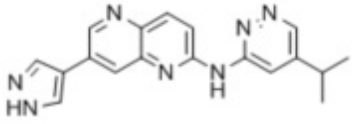
[0553] <Примеры 0151 и 0152>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0001-5.

Пример No.			
0151	0151-1		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.86(1H,d,J=1.8Hz),8.19(1H,d,J=1.8Hz),8.17(1H,d,J=9.0Hz),7.96(1H,s),7.95(1H,s),7.47(1H,d,J=9.0Hz),7.15(1H,d,J=9.0Hz),6.83(1H,d,J=9.0Hz),4.06(3H,s),2.49(3H,s). MSm/z(M+H):318.
0152	0152-1		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 9.15(1H,d,J=9.0Hz),8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.22(1H,d,J=2.1Hz),8.21(1H,d,J=9.0Hz),7.97(1H,s),7.96(1H,s),7.60(1H,d,J=9.0Hz),7.44(1H,d,J=9.0Hz),3.63(3H,s). MSm/z(M+H):338.

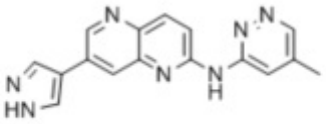
[0554] <Пример 0153>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No			
0153	0153-1		MSm/z(M+H):231.
	0153-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 8.86(1H,brs),8.72(1H,brs),8.24(1H,d,J=8.7Hz),8.20(1H,brs),7.39(2H,s),7.35(1H,d,J=8.7Hz),7.46(1H,brs),3.31-3.23(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):332.

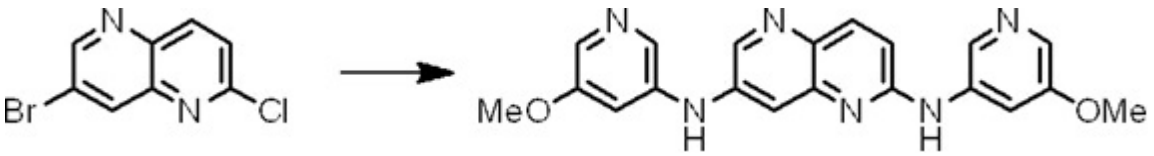
[0555] <Пример 0154>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0001-5.

Пример No			
0154	0154-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 8.86(1H,brs),8.72(1H,brs),8.24(1H,d,J=8.7Hz),8.20(1H,brs),7.39(2H,s),7.35(1H,d,J=8.7Hz),7.46(1H,brs),4.06(3H,s). MS m/z(M+H):304.

[0556] <Пример 0155>

<0155-1>



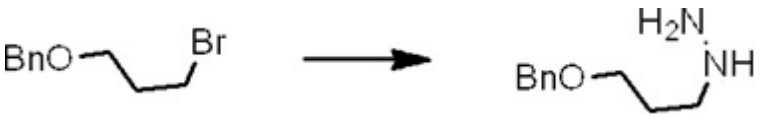
[0557] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), 5-метоксипиридин-3-амина (25 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (19 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (24 мг) и карбоната цезия (33 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N^2,N^7-бис(5-метоксипиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (15 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,44 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,37 (2H, ушир.с), 8,07 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,99 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,88 (2H, ушир.с), 7,21 (2H, ушир.с), 7,02 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,91 (3H, с), 3,89 (3H, с).

MS m/z (M+H): 375.

[0558] <Пример 0156>

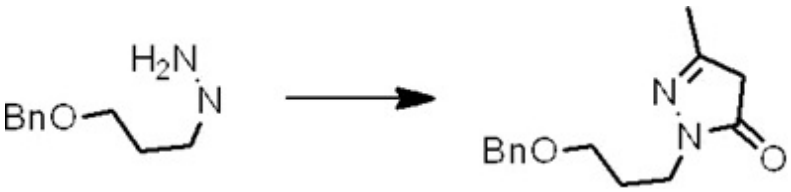
<0156-1>



[0559] Раствор ((3-бромпропилокси)метил)бензол (5,0 г) в этаноле (5 мл) добавляли в гидразин моногидрат (6,4 мл) при 65°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через DOWEX MONOSPHERE 550A (OH) (название продукта, производитель Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (3-(бензилокси)пропил)гидразин (3,7 г).

MS m/z (M+H): 181.

[0560] <0156-2>



[0561] Этил 3-оксобутаноат (0,254 мл) добавляли к раствору (3-(бензилокси)пропил) гидразина (500 мг) в этаноле (5 мл), а затем перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(3-(бензилокси)пропил)-3-метил-1H-пиразол-5(4H)-он (261 мг).

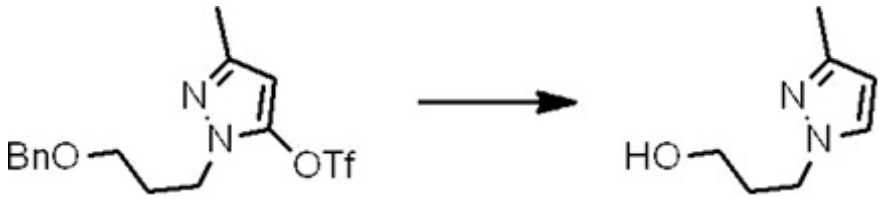
MS m/z (M+H): 247.

[0562] <0156-3>

[0563] Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,260 мл) добавляли к раствору 1-(3-(бензилокси)пропил)-3-метил-1H-пиразол-5(4H)-она (261 мг) и пиридина (0,154 мл) в дихлорметане (10 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и этилацетата. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, (1-(3-(бензилокси) пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил) трифторметансульфонат (237 мг).

MS m/z (M+H): 379.

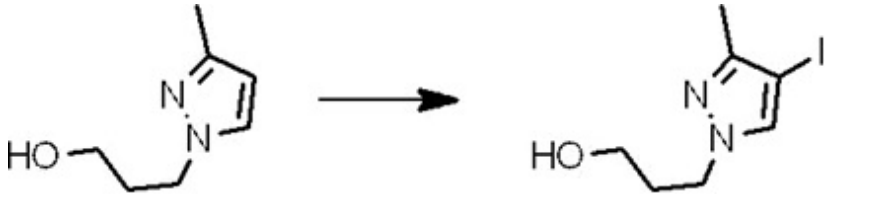
[0564] <0156-4>



[0565] (1-(3-(Бензилокси)пропил)-3-метил-1H-пиразол-5-ил) трифторметансульфонат (237 мг) добавляли к смеси 20%-гидроксида палладия на угле (50 мг) в метаноле (10 мл), а затем перемешивали в течение 5 часов в атмосфере водорода. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (177 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,73 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,40 (1H, д, J=2,7 Гц), 4,58 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (2H,5,1 Гц), 2,52 (3H, с), 2,26-2,15 (2H, м).

[0566] <0156-5>



[0567] Йод (95 мг) и церий-аммоний нитрат (206 мг) добавляли к раствору 3-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (177 мг) в ацетонитриле (6 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 9 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным

раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (134 мг).

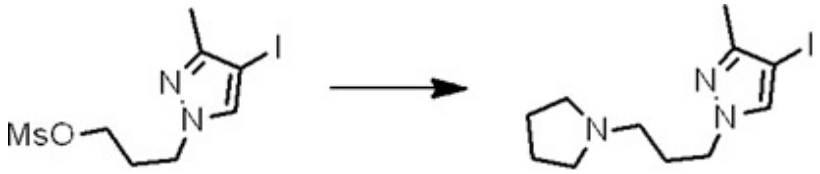
MS m/z (M+H): 267.

[0568] <0156-6>

[0569] Метансульфонилхлорид (0,059 мл) добавляли к раствору 3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (134 мг) и триэтиламина (0,14 мл) в дихлорметане (5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пропил метансульфонат (165 мг).

MS m/z (M+H): 345.

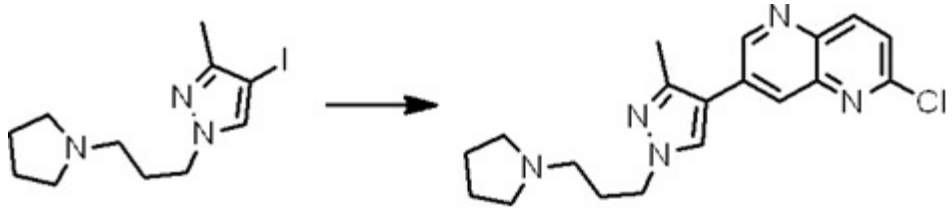
[0570] <0156-7>



[0571] Пирролидин (0,048 мл) добавляли к смеси 3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пропил метансульфоната (165 мг), и карбоната калия (100 мг) в ацетонитриле (2,4 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-йод-3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (73 мг).

MS m/z (M+H): 320.

[0572] <0156-8>

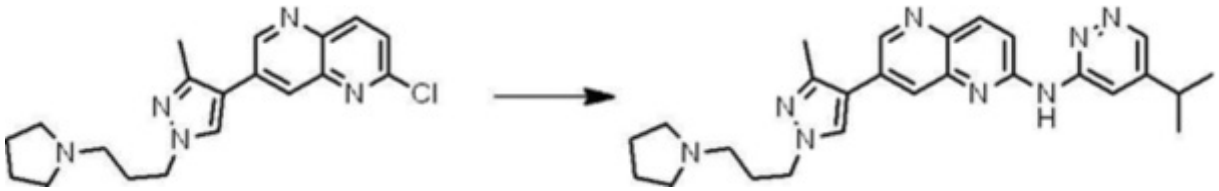


[0573] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (56 мг), бис(пинаколато)дибора (87 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (19 мг) и ацетата калия (45 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 4-йод-3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (73 мг), карбонат натрия (49 мг), и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (16 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель

дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (13 мг).

MS m/z (M+H): 356.

[0574] <0156-9>



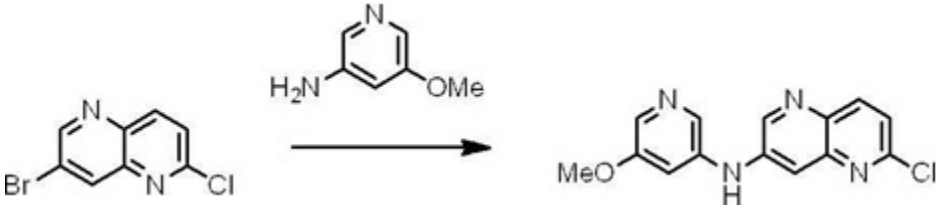
[0575] Смесь 2-хлор-7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (13 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (8 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (5 мг) и карбоната цезия (30 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (4,4 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,92 (1H, ушир.с), 8,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,72 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,81 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,25-4,18 (2H, м), 3,38-3,35 (2H, м), 3,10-2,99 (1H, м), 2,61-2,49 (4H, м), 2,50 (3H, с), 2,20-2,07 (2H, м), 1,89-1,79 (4H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 457.

[0576] <Пример 0157>

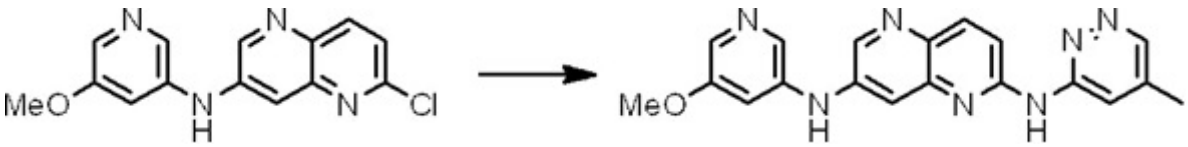
<0157-1>



[0577] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), 5-метоксипиридин-3-амина (25 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (19 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (24 мг) и карбоната цезия (33 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 6-хлор-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (5,4 мг).

MS m/z (M+H): 287.

[0578] <0157-2>



[0579] Смесь 6-хлор-N-(5-метоксипиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-амина (5 мг), 5-метилпиридазин-3-амина (3 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-

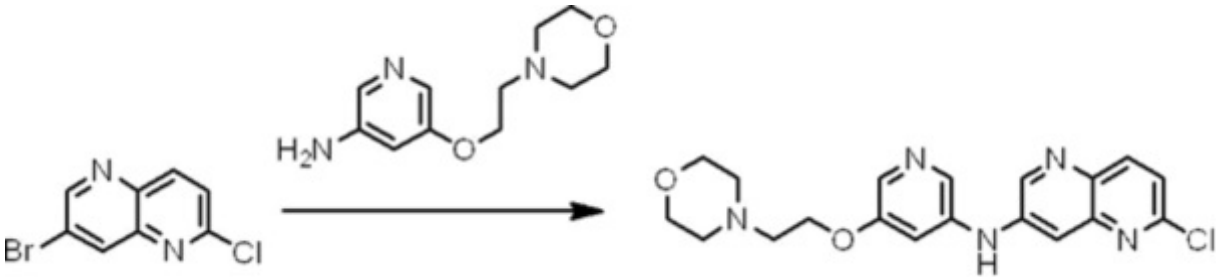
бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг) и карбоната цезия (20 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N^7-(5-метоксипиридин-3-ил)-N^2-(5-метилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (15 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,69 (1H, ушир.с), 8,63 (1H, ушир.с), 8,50 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,13 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,78 (1H, ушир.с), 7,35 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,7 Гц), 3,90 (3H, с), 2,43 (3H, с).

MS m/z (M+H): 360.

[0580] <Пример 0158>

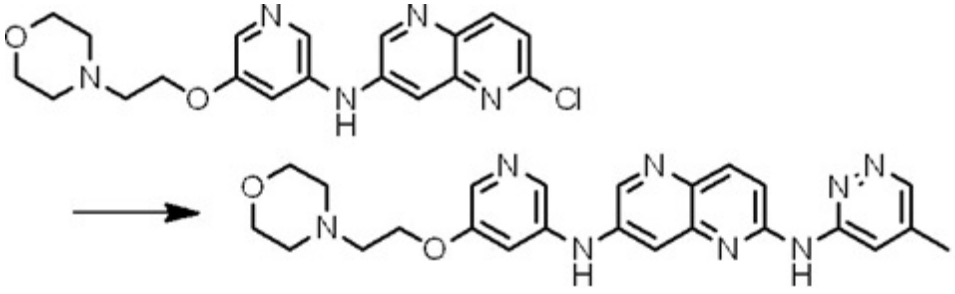
<0158-1>



[0581] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (100 мг), 5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-амина (92 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (37 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (47 мг) и карбоната цезия (267 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 6-хлор-N-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (5,4 мг).

MS m/z (M+H): 386.

[0582] <0158-2>



[0583] Смесь 6-хлор-N-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-амина (10 мг), 5-метилпиридазин-3-амина (4 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг) и карбоната цезия (20 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-(5-метилпиридазин-3-ил)-N^7-(5-(2-

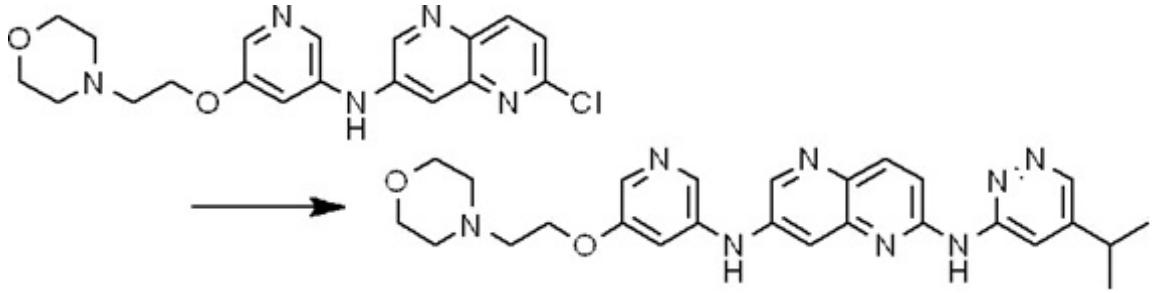
морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (1,9 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,67 (1H, ушир.с), 8,63 (1H, ушир.с), 8,50 (1H, ушир.с), 8,14 (1H, ушир.с), 8,11 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,91 (1H, ушир.с), 7,78 (1H, ушир.с), 7,24 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,21 (1H, ушир.с), 4,20 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,79-3,71 (4H, м), 2,85 (2H, т, J=5,4 Гц), 2,66-2,56 (4H, м), 2,43 (3H, с).

MS m/z (M+H): 459.

[0584] <Пример 0159>

<0159-1>



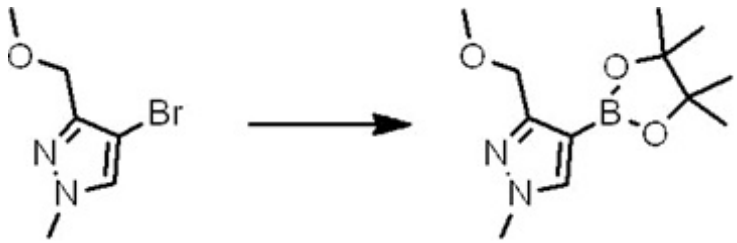
[0585] Смесь 6-хлор-N-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-3-амина (10 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амин (5 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг) и карбоната цезия (20 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-N^7-(5-(2-морфолиноэтокси)пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (3,8 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,75 (1H, ушир.с), 8,69 (1H, ушир.с), 8,52 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,12 (1H, ушир.с), 8,11 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,91 (1H, ушир.с), 7,73 (1H, ушир.с), 7,40 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,22 (1H, ушир.с), 4,18 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,77-3,72 (4H, м), 3,06-2,95 (1H, м), 2,84 (2H, т, J=5,4 Гц), 2,63-2,57 (4H, м), 1,37 (6H, д, J=7,4 Гц).

MS m/z (M+H): 487.

[0586] <Пример 0160>

<0160-1>



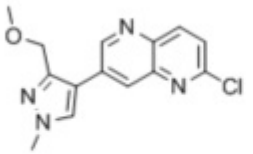
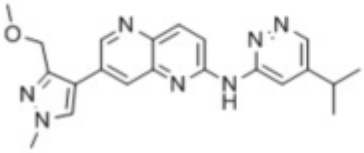
[0587] Раствор 2,6 моль/л n-бутиллитий-гексана (0,52 мл) добавляли к раствору 4-бром-3-(метоксиметил)-1-метил-1H-пиразола (185 мг) в тетрагидрофуране (4,5 мл) при -80°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, и к нему добавляли 2-изопропилокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (369 мг) при той же температуре, а затем перемешивали, при этом медленно нагревая до комнатной температуры в течение периода 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном

давлении, получая, таким образом, 3-(метоксиметил)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (304 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,59 (1H, с), 4,60 (2H, с), 3,87 (3H, с), 3,43 (3H, с), 1,24(12H, с).

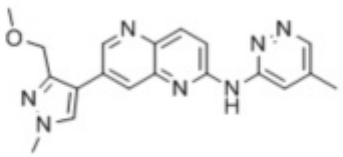
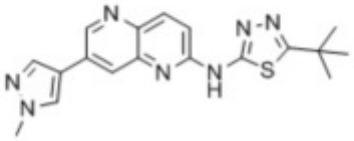
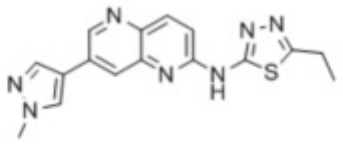
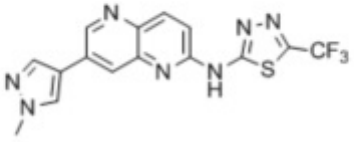
[0588] <0160-2 и 0160-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No			
0160	0160-2		MSm/z(M+H):289.
	0160-3		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.98(1H,brs),8.85(1H,d,J=1.8Hz),8.70(1H,brs),8.37(1H,d,J=1.8Hz),8.22(1H,d,J=9.3Hz),7.84(1H,s),7.50(1H,d,J=9.3Hz),4.57(2H,s),3.97(3H,s),3.51(3H,s),3.08-2.98(1H,m),1.41(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):390.

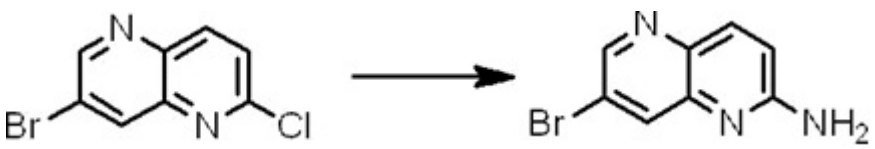
[0589] <Примеры 0161-0164>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0001-5.

Пример No			
0161	0161-1		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.98(1H,brs),8.87(1H,brs),8.66(1H,brs),8.32(1H,brs),8.22(1H,d,J=9.3Hz),7.85(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),4.58(2H,s),4.00(3H,s),3.54(3H,s),2.46(3H,s). MSm/z(M+H):362.
0162	0162-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.03(1H,s),9.07(1H,d,J=2.0Hz),8.53(1H,s),8.33(1H,d,J=1.3Hz),8.26-8.23(2H,m),7.39(1H,d,J=8.9Hz),3.93(3H,s),1.48(9H,s). MSm/z(M+H):366.
0163	0163-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.04(1H,s),9.07(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.32(1H,d,J=1.3Hz),8.25(1H,d,J=8.9Hz),8.21(1H,s),7.39(1H,d,J=8.9Hz),3.93(3H,s),3.03(2H,q,J=7.5Hz),1.38(3H,t,J=7.4Hz). MSm/z(M+H):338.
0164	0164-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.94(1H,s),9.15(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.53(1H,s),8.37(1H,d,J=8.9Hz),8.26(1H,s),7.50(1H,d,J=9.2Hz),3.93(3H,s). MSm/z(M+H):378.

[0590] <Пример 0165>

<0165-1>

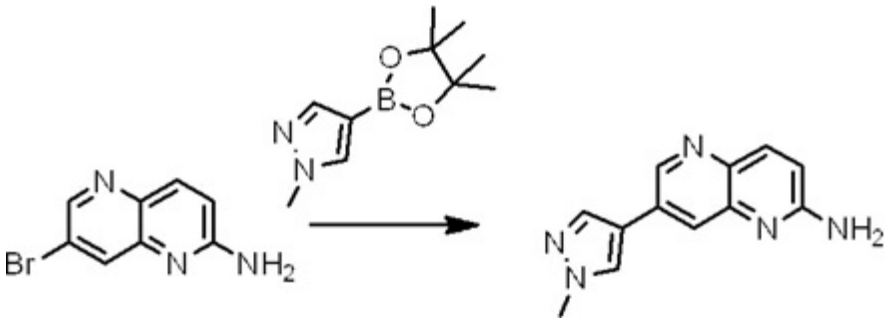


[0591] Раствор смеси 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (100 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) и 25% водного раствор аммиака перемешивали при 120°C в течение 3 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и насыщенным водным раствором хлорида натрия и к ней добавляли

этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 7-бром-1,5-нафтиридин-2-амина (90 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 224,226.

[0592] <0165-2>



[0593] 1-Метилпиразол-4-бороновая кислота пинаколового эфира (460 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (70 мг), карбоната натрия (440 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (200 мкл) добавляли к раствору 7-бром-1,5-нафтиридин-2-амина (500 мг) в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли раствор хлороформ-метанола, и полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (180 мг).

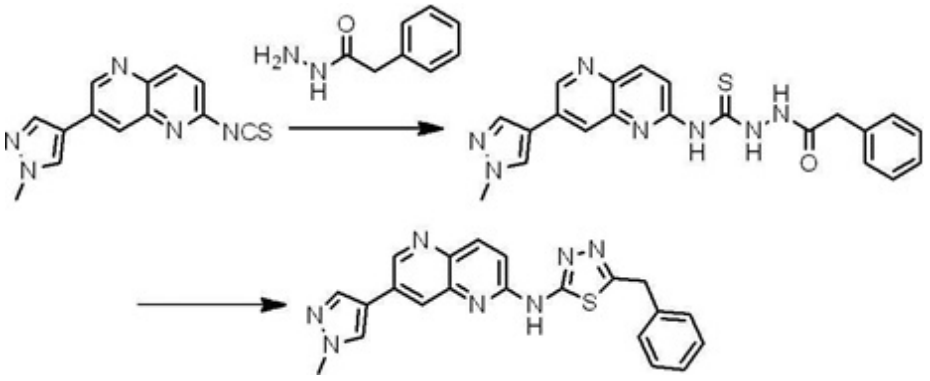
MS m/z (M+H): 226.

[0594] <0165-3>

[0595] Пиридин (5 мл) добавляли к смеси 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (100 мг) и фенил хлортиоформиата (200 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при 60°C при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-изотиоцианат-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (105 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,37 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,26 (1H, т, J=1,0 Гц), 7,96 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,02 (3H, с).

[0596] <0165-4>



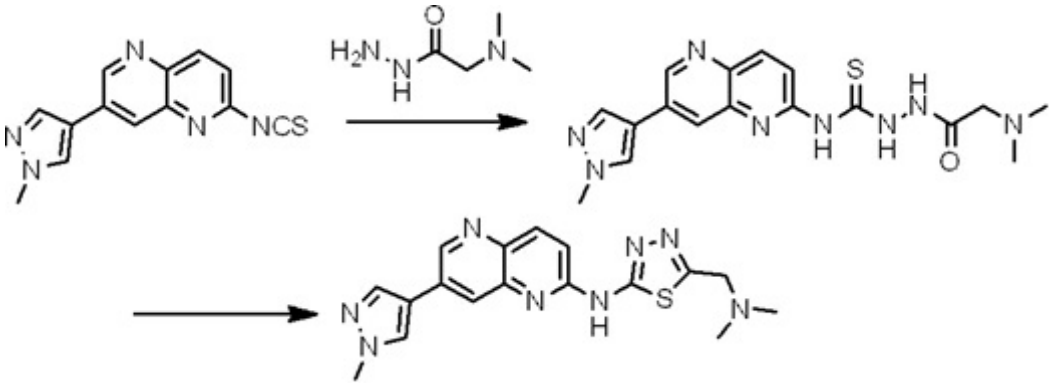
[0597] Раствор 2-изотиоцианат-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (10 мг) и гидразида бензолуксусной кислоты (10 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к нему добавляли серную кислоту (0,6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь по каплям добавляли в ледяную воду, и полученный продукт нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 5-бензил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (10 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,10 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,49 (1H, с), 8,27-8,23 (2H, м), 8,18 (1H, с), 7,42-7,34(5H, м), 7,31-7,25 (1H, м), 4,40 (2H, с), 3,92 (3H, с).

MS m/z (M+H): 400.

[0598] <Пример 0166>

<0166-1>



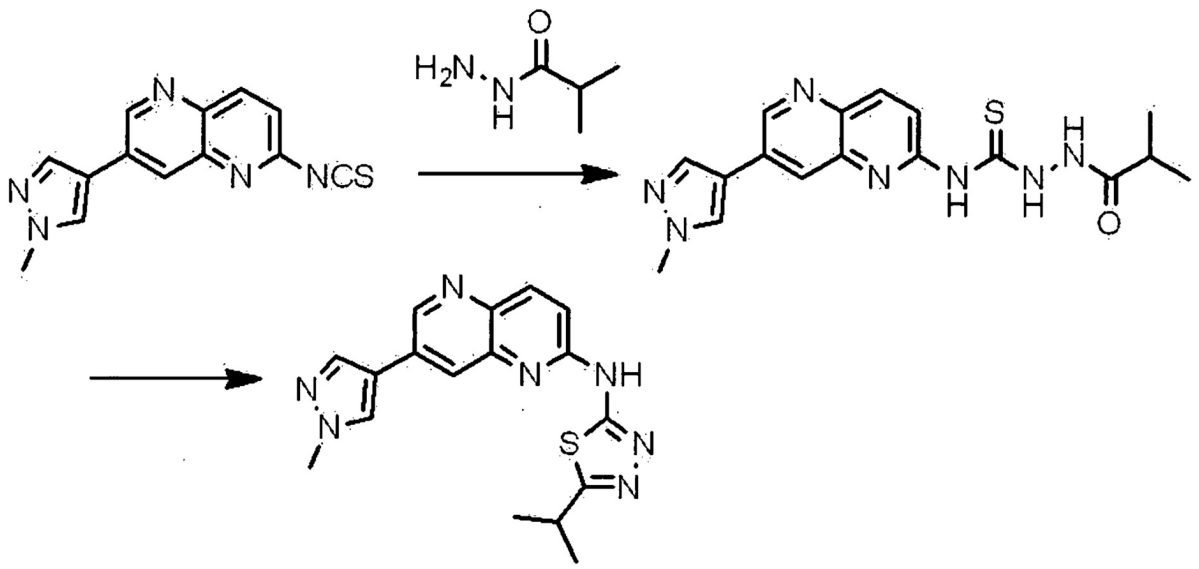
[0599] 5-((Диметиламино)метил)-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0165-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,96 (1H, с), 8,36-8,28 (2H, м), 8,02 (1H, с), 7,90 (1H, с), 7,63-7,59 (1H, м), 4,04 (3H, с), 3,96 (2H, с), 2,45 (6H,с).

MS m/z (M+H): 367.

[0600] <Пример 0167>

<0167-1>



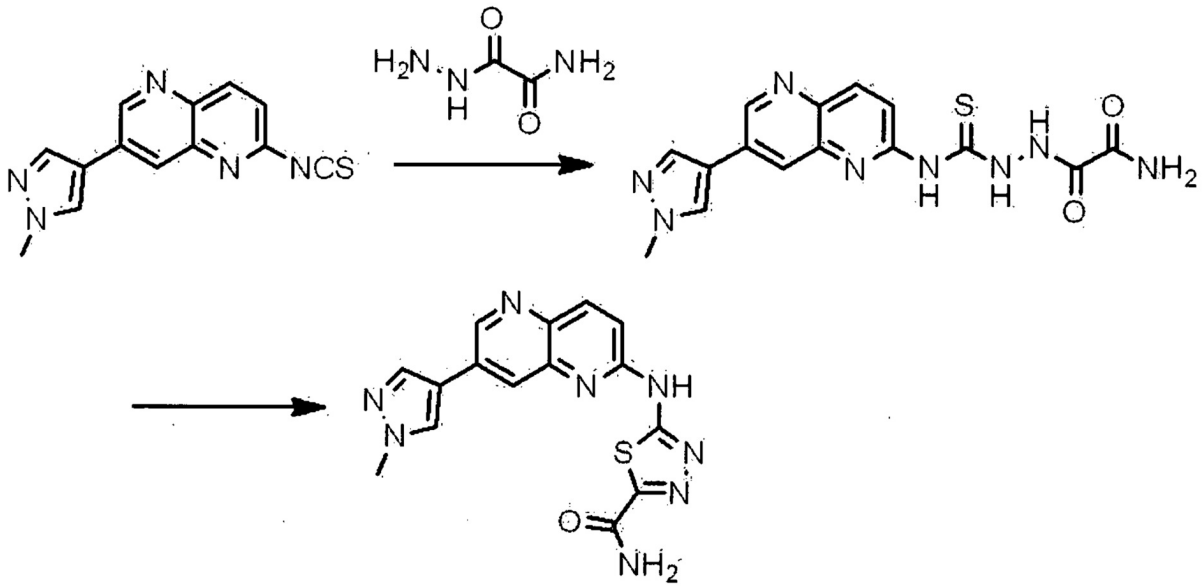
[0601] 5-Изопропил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0165-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,24-8,21 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,93 (3H, с), 3,41-3,35 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 352.

[0602] <Пример 0168>

<0168-1>



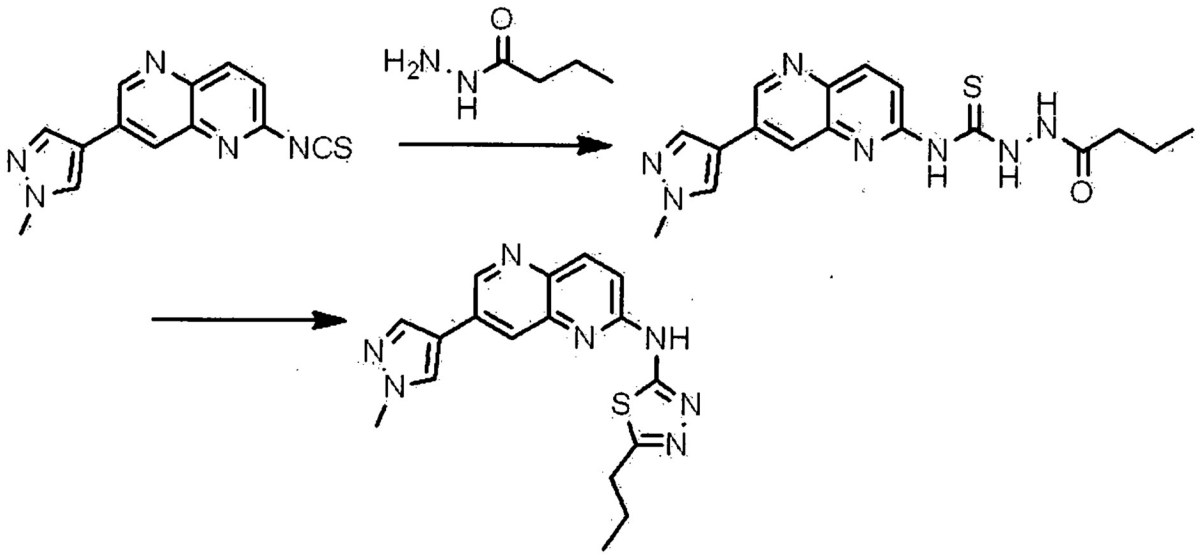
[0603] 5-((7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0165-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,56 (1H, с), 9,12 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,59 (1H, с), 8,37-8,35 (2H, м), 8,32 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,25 (1H, с), 7,91 (1H, с), 7,45 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,92 (3H, с).

MS m/z (M+H): 353.

[0604] <Пример 0169>

<0169-1>



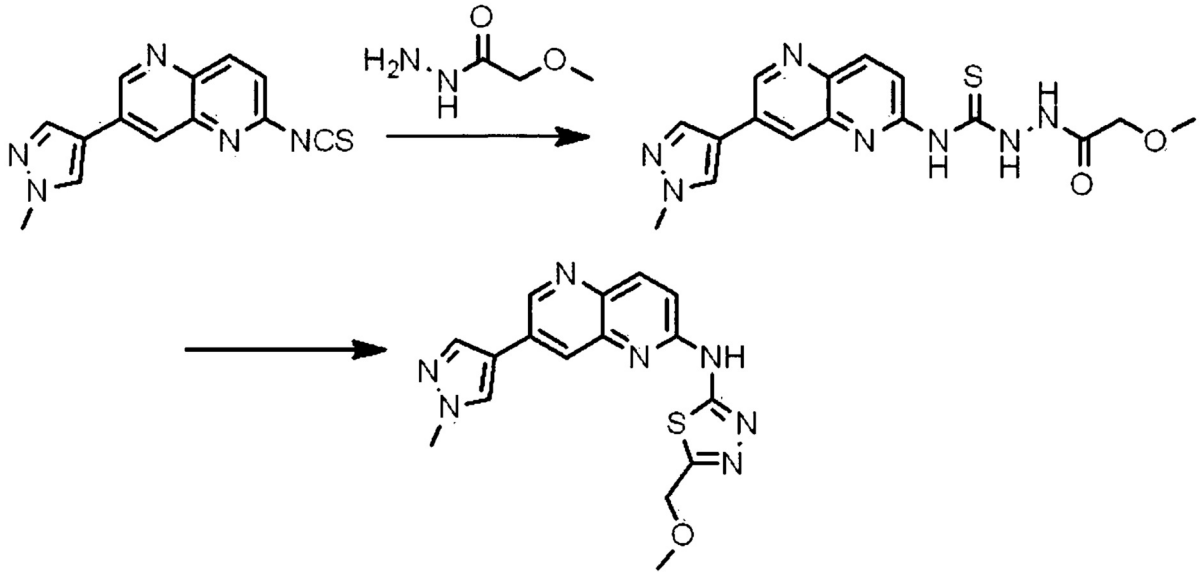
[0605] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0165-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 12,04 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,25 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,21 (1H, с), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,93 (3H, с), 2,99 (2H, т, J=7,4 Гц), 1,87-1,75 (2H, м), 1,00 (3H, т, J=7,4 Гц).

MS m/z (M+H): 352.

[0606] <Пример 0170>

<0170-1>



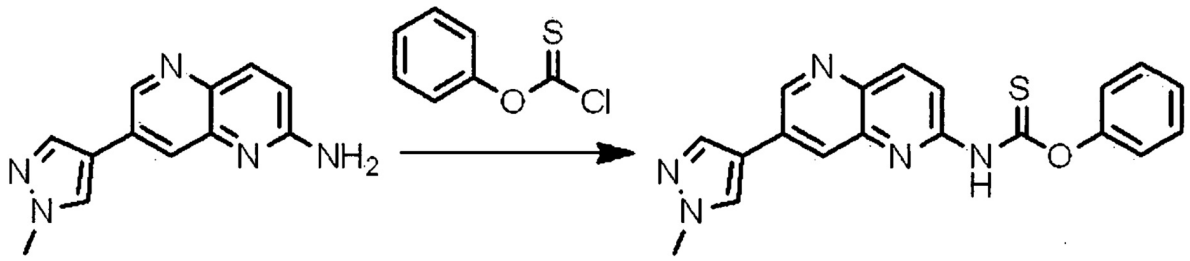
[0607] 5-(Метоксиметил)-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин) получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0165-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 12,20 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,55 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,28 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,23 (1H, с), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,79 (2H, с), 3,92 (3H, с), 3,39 (3H, с).

MS m/z (M+H): 354.

[0608] <Пример 0171>

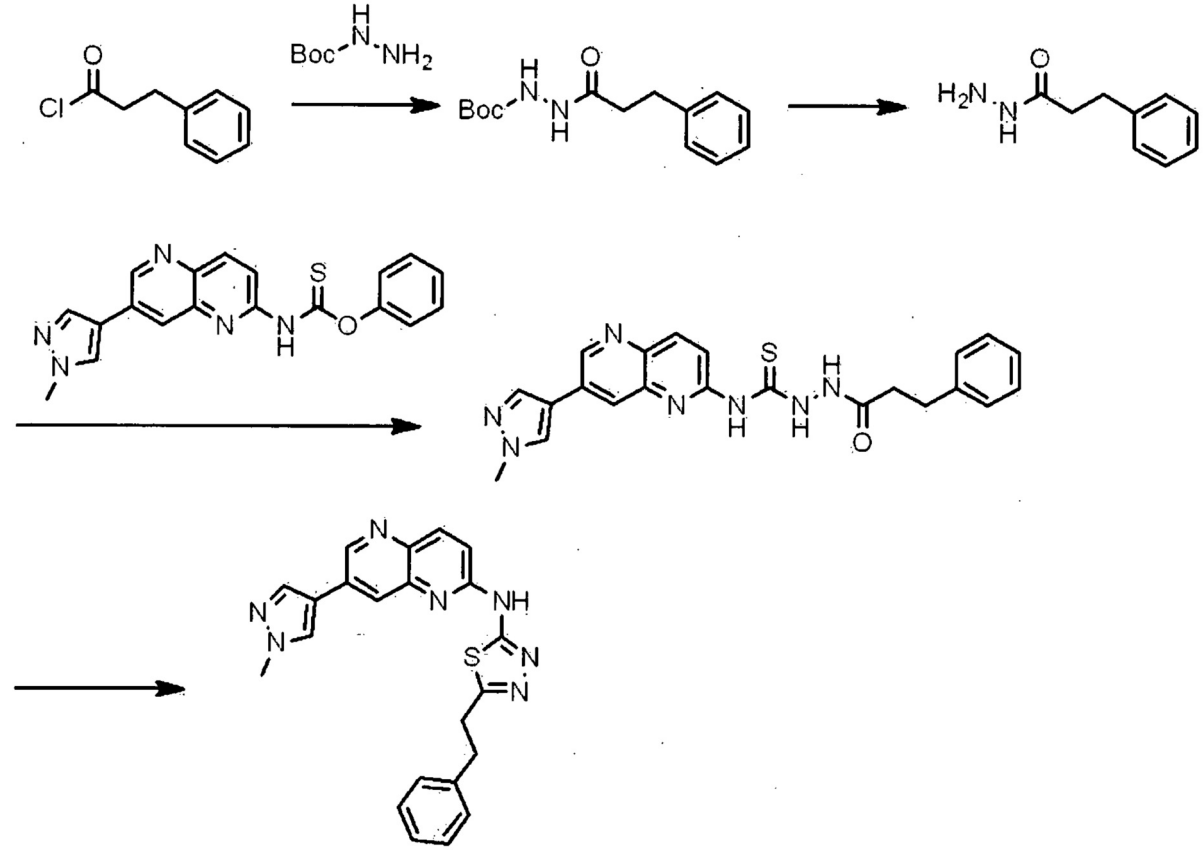
<0171-1>



[0609] Пиридин (5 мл) добавляли к смеси 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (150 мг) и фенил хлортиоформиата (200 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К ней добавляли фенил хлортиоформиат (200 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при 40°C при пониженном давлении. Раствор этанол-хлороформа добавляли к полученному остатку, и полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, (7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил тиокарбаминовой кислоты (100 мг).

MS m/z (M+H): 362.

[0610] <0171-2>



[0611] N,N-Диизопропилэтиламин (400 мкл) добавляли к раствору 3-фенилпропионилхлорида (170 мг) и трет-бутил карбазата (150 мг) в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли раствор 4 моль/л хлористый водород/1,4-диоксан (2 мл), затем оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли этилацетат и воду.

Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, гидразид 3-фенилпропановой кислоты.

(7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил тиокарбаминовой кислоты (10 мг) и 1,4-диоксан (1 мл) добавляли к гидразиду 3-фенилпропановой кислоты, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток промывали этилацетатом, получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-(3-фенилпропаноил)гидразин карботиоамид.

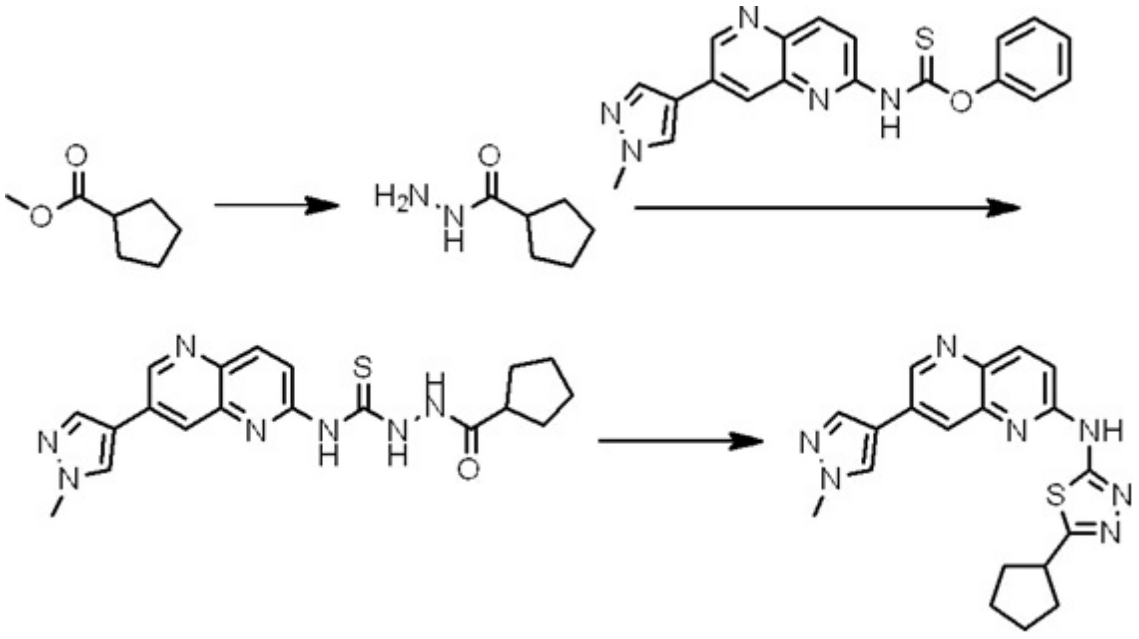
Серную кислоту (0,6 мл) добавляли к N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-2-(3-фенилпропаноил)гидразин карботиоамиду при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь по каплям добавляли в ледяную воду, и полученный продукт нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, и промывали раствором хлороформ-метанола, получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-фенэтил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (6 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,05 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51 (1H, с), 8,27-8,23 (2H, м), 8,20 (1H, с), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,34-7,32 (4H, м), 7,26-7,19 (1H, м), 3,94 (3H, с), 3,38-3,34 (2H, м), 3,12 (2H, т, J=7,8 Гц).

MS m/z (M+H): 414.

[0612] <Пример 0172>

<0172-1>



[0613] Раствор метил циклопентанкарбоновой кислоты (20 мкл) и гидразин моногидрата (20 мкл) в метаноле (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли (7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил тиокарбаминовой кислоты (10 мг) и 1,4-диоксан (1 мл), а затем перемешивали при 140°C в течение 30 минут используя микроволновый

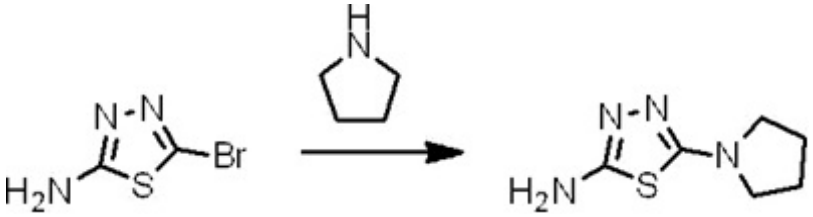
реакционный аппарат. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли, этанол (1 мл) и серную кислоту (10 мкл), а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли воду, и полученный продукт нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, и промывали раствором хлороформ-метанола, получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,26-8,20 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,93 (3H, с), 3,52-3,43 (1H, м), 2,21-2,13 (2H, м), 1,93-1,65 (6H, м).

MS m/z (M+H): 378.

[0614] <Пример 0173>

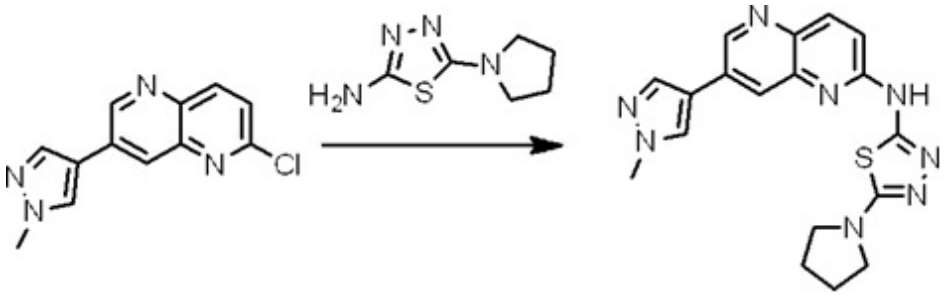
<0173-1>



[0615] Раствор 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), карбоната калия (20 мг) и пирролидина (20 мкл) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли воду, твердое вещество собирали фильтрацией, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-амино-5-(1-пирролидинил)-1,3,4-тиадиазол (10 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 6,27 (2H, с), 3,30-3,23 (4H, м), 1,93-1,88 (4H, м).

[0616] <0173-2>



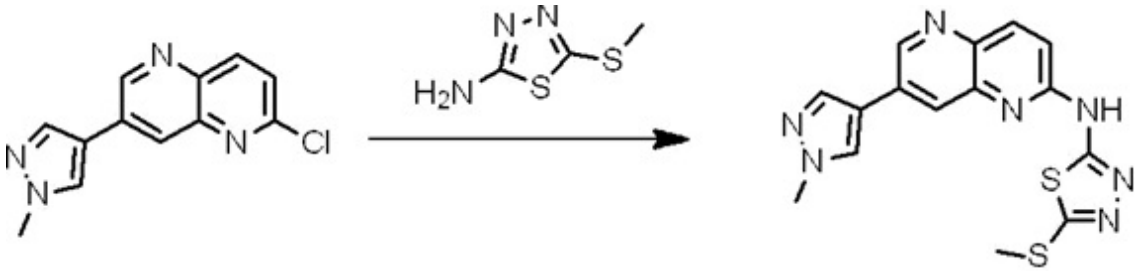
[0617] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,55 (1H, с), 9,01 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,50 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,20 (1H, с), 8,16 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,29 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,92 (3H, с), 3,47 (4H, т, J=6,6 Гц), 2,01 (4H, т, J=6,4 Гц).

MS m/z (M+H): 379.

[0618] <Пример 0174>

<0174-1>



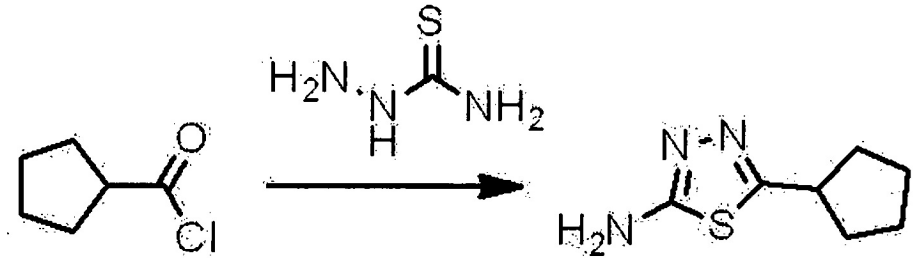
[0619] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(метилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,08 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,54 (1H, с), 8,39 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,23 (1H, с), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,92 (3H, с), 2,76 (3H, с).

MS m/z (M+H): 356.

[0620] <Пример 0175>

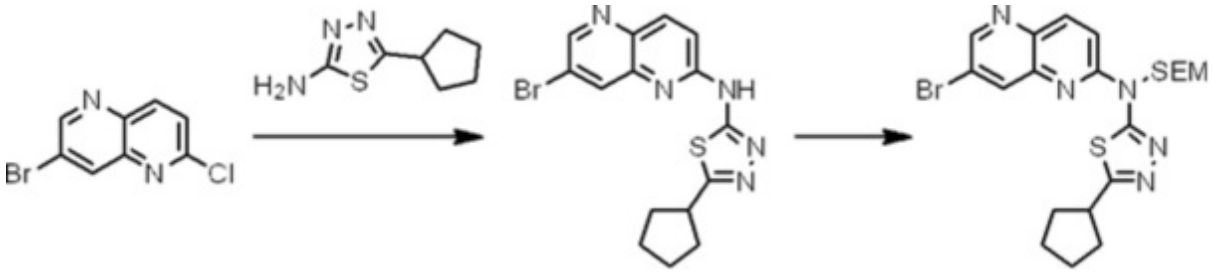
<0175-1>



[0621] Циклопентанкарбонил хлорид (3 мл) добавляли к раствору тиосемикарбазида (2,0 г) в хлористоводородной кислоте (10 мл), а затем перемешивали в течение 60 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия при охлаждении на льду. Твердое вещество собирали фильтрацией, и растворяли, добавляя этилацетат и метанол. Полученный продукт сушили над безводным сульфатом натрия, и пропускали через колоночную хроматографию с силикагелем (NH силикагель). Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток промывали раствором этилацетат-гексан, получая, таким образом, 2-амино-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол (2,83 г).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 6,98 (2H, с), 3,30-3,20 (1H, м), 2,07-1,95 (2H, м), 1,69-1,59 (6H, м).

[0622] <0175-2>



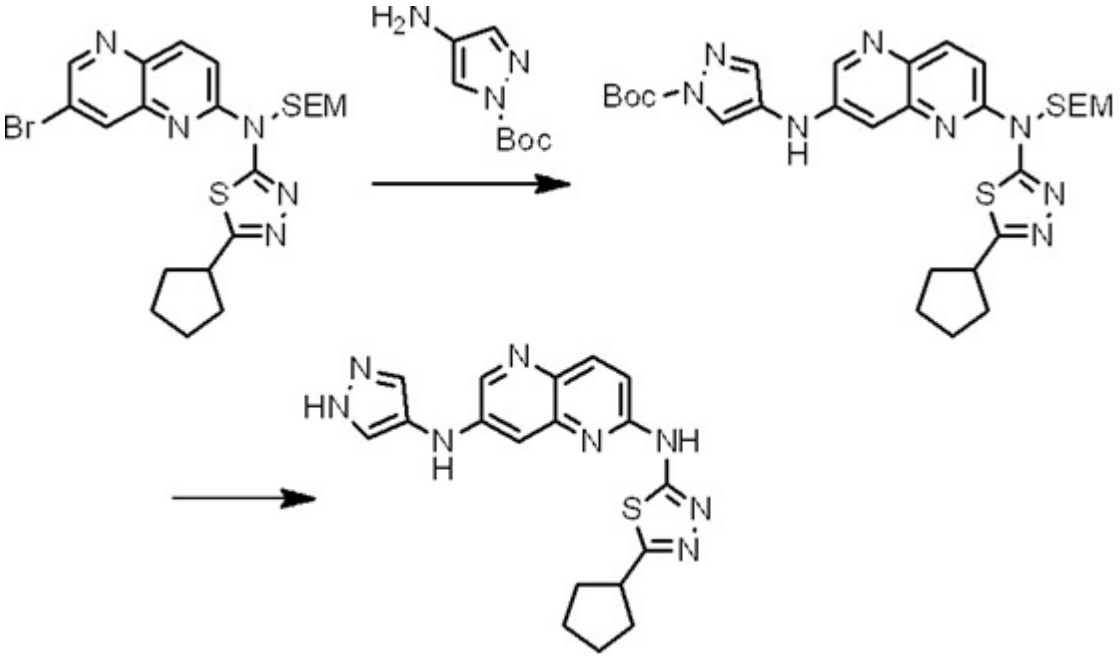
[0623] Смесь 2-амино-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазола (1,73 г), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (2,40 г) и карбоната калия (1,99 г) в диметилсульфоксиде (20 мл) перемешивали при 150°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду (300 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-

1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,55 г).

60% Гидрид натрия (150 мг) добавляли к раствору полученного N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина в N,N-диметилформамиде (25 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при 0°C в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (700 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли метанол (2 мл) при 0°C, и к ней добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,82 г) в виде коричневого масляного вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,34 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,55 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,73 (2H, с), 3,81 (2H, т д, J=7,9,3,2 Гц), 3,58 (1H, т, J=7,9 Гц), 2,28-2,16 (2H, м), 2,01-1,76(8H, м), 0,03 (9H, с).

[0624] <0175-3>



[0625] Трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (25 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (7 мг), карбонат цезия (65 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (6 мг) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (50 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 8 часов в атмосфере азота. К ней добавляли 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (5 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, трет-бутил 4-((6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат.

Хлористоводородную кислоту (1 мл) добавляли в полученный трет-бутил 4-((6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-

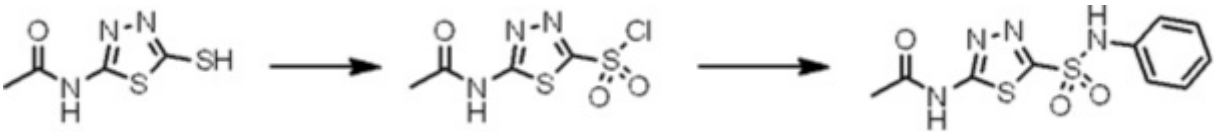
нафтиридин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат, а затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученный продукт нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, и очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты-0,1% раствор ацетонитрила муравьиной кислоты), получая, таким образом, N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (4,5 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,82 (1H, с), 11,79 (1H, с), 8,42 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,36 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,90 (1H, с), 7,56 (1H, с), 7,12 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,52-3,40 (1H, м), 2,16-2,07 (2H, м), 1,88-1,62 (6H, м).

MS m/z (M+H): 379.

[0626] <Пример 0176>

<0176-1>



[0627] Раствор гипохлорида натрия (13 мл) по каплям добавляли к раствору смеси дихлорметана (25 мл) и 2 моль/л хлористоводородной кислоты (15 мл) при -10°C, и к смеси по каплям добавляли раствор 5-ацетамид-2-меркапто-1,3,4-тиадиазола (300 мг) в дихлорметане (5 мл). Затем к нему добавляли, водный раствор гидросульфита натрия, до обесцвечивания реактивной крахмальной бумаги йодидом калия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и к нему добавляли анилин (400 мкл) при охлаждении на льду. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N-(5-(N-фенилсульфамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид (161 мг).

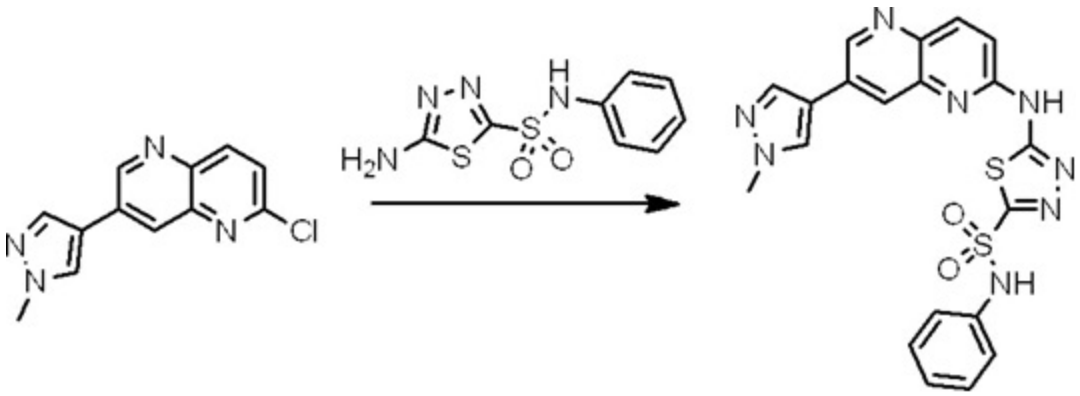
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 13,10 (1H, с), 11,16 (1H, с), 7,35-7,29 (2H, м), 7,20-7,12 (3H, м), 2,21 (3H, с).

[0628] <0176-2>

[0629] Хлористоводородную кислоту (2 мл) добавляли к раствору N-(5-(N-фенилсульфамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида (155 мг) в этаноле (2 мл), а затем перемешивали при 90°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия при охлаждении на льду. Проводили жидкостно-жидкостное разделение, к смеси добавляли хлороформ, и воду из водного слоя дистиллировали при пониженном давлении. В осадок добавляли раствор хлороформ-метанола, твердое вещество разделяли фильтрацией, и фильтрат очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-амино-N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид (98 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,91 (1H, с), 7,95 (2H, с), 7,35-7,28 (2H, м), 7,19-7,10 (3H, м).

[0630] <0176-3>



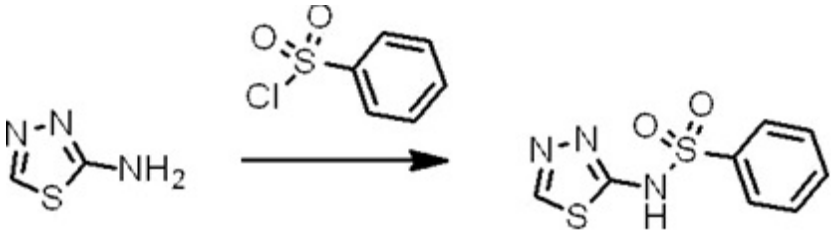
[0631] 5-((7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,81 (1H, с), 11,15 (1H, с), 9,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,56 (1H, с), 8,33-8,32 (2H, м), 8,24 (1H, с), 7,46 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,36-7,29 (2H, м), 7,27-7,23 (2H, м), 7,11 (1H, т, J=7,1 Гц), 3,94 (3H, с).

MS m/z (M+H): 465.

[0632] <Пример 0177>

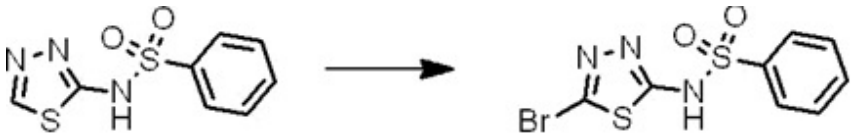
<0177-1>



[0633] Бензолсульфонилхлорид (300 мкл) по каплям добавляли в раствор 2-амино-1,3,4-тиадиазола (202 мг) в пиридине (4 мл) в течение периода 5 минут при охлаждении на льду, а затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. По каплям добавляли к нему бензолсульфонилхлорид (150 мкл) в течение периода 5 минут, а затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный продукт нейтрализовали путем добавления хлористоводородной кислоты. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамид (240 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,76 (1H, с), 7,83-7,77 (2H, м), 7,63-7,53 (3H, м).

[0634] <0177-2>

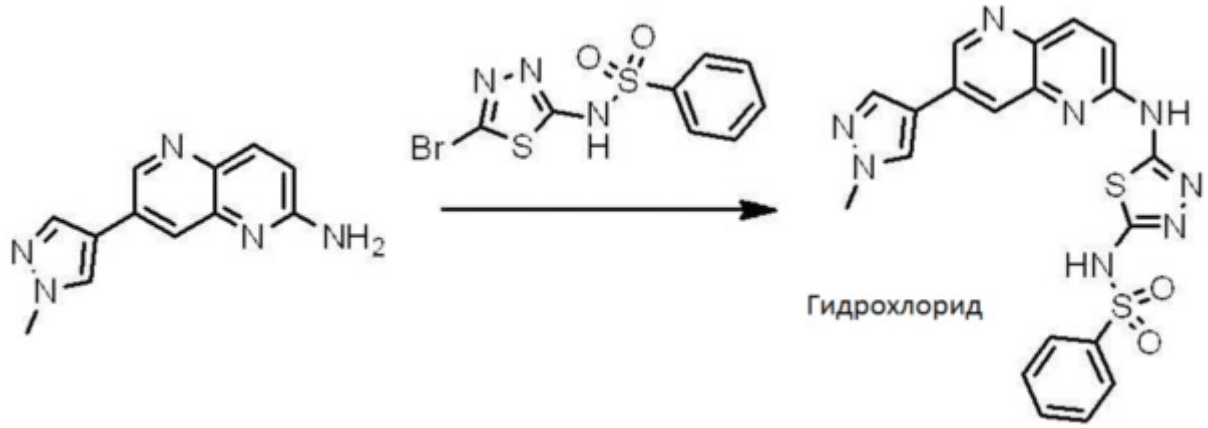


[0635] Смесь N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамида (120 мг) и ацетата натрия (80 мг) в уксусной кислоте (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 минут. По каплям добавляли к нему бромин (30 мкл), а затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут. По каплям добавляли к нему бромин (10 мкл), а затем перемешивали при 80°C в течение

30 минут. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, в нее добавляли водный раствор гидросульфита натрия до тех пор, пока калий йодид не обесцвечивал реактивную крахмальную бумагу, и полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамид (190 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,84-7,77 (2H, м), 7,67-7,54 (3H, м).

[0636] <0177-3>



[0637] 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (10 мг), калий трет-бутоксид (60 мг), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (10 мг) добавляли к раствору 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг) и N-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамида (30 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 170°C в течение 2 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Проводили жидкостно-жидкостное разделение, и воду из водного слоя дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты-0,1% раствор ацетонитрила муравьиной кислоты), получая, таким образом, N-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамид (5 мг).

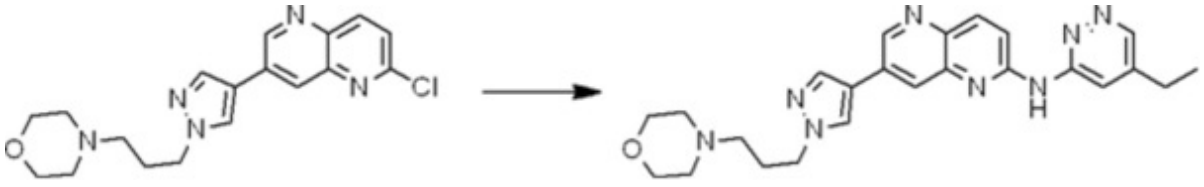
Раствор (1 мл) 4 моль/л хлористый водород/1,4-диоксан добавляли к полученному N-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) бензол сульфонамиду, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, гидрохлорид N-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамида (3 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=9,6 Гц), 8,18 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,90-7,87 (2H, м), 7,79-7,42 (4H, м), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,94 (3H, с).

MS m/z (M+H): 465.

[0638] <Пример 0178>

<0178-1>



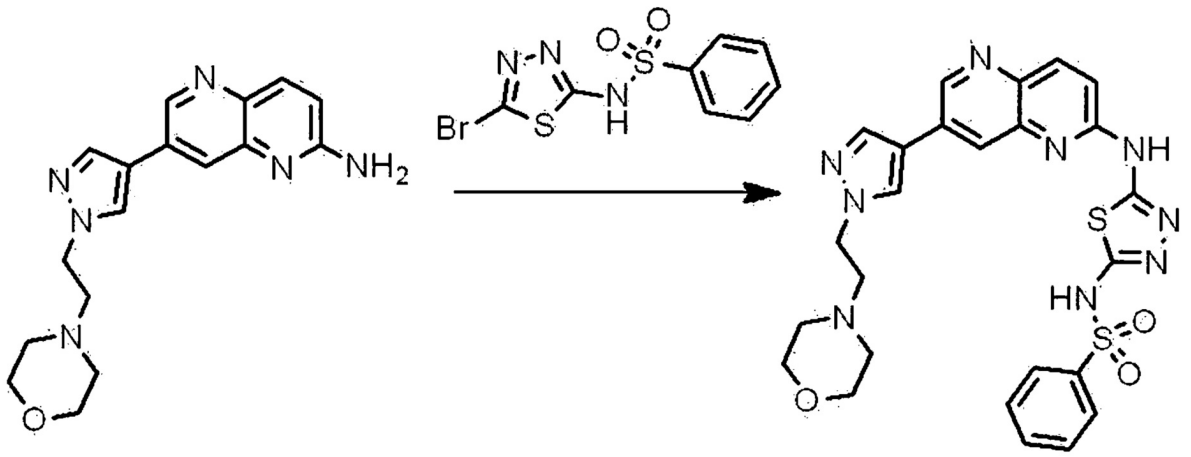
[0639] N-(5-этилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,07 (1H, ушир.с), 8,93 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,84 (1H, м), 8,79 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,13 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,97 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,31 (2H, м), 3,73 (4H, м), 2,81 (2H, м), 2,50-2,34 (6H, м), 2,13 (2H, м), 1,42 (3H, т, J=8,1 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

[0640] <Пример 0179>

<0179-1>



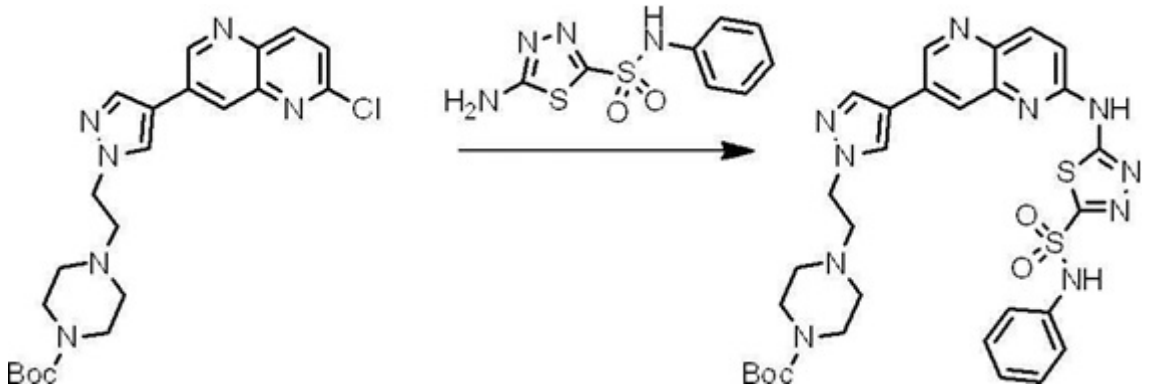
[0641] N-(5-((7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензол сульфонамид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0177-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,86 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,55 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,18 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,90-7,87 (2H, м), 7,79-7,42 (4H, м), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,33 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,56 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,80 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,50-2,42 (4H, м).

MS m/z (M+H): 564.

[0642] <Пример 0180>

<0180-1>



[0643] Трет-бутил 4-(2-(4-(6-((5-(N-фенил сульфамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

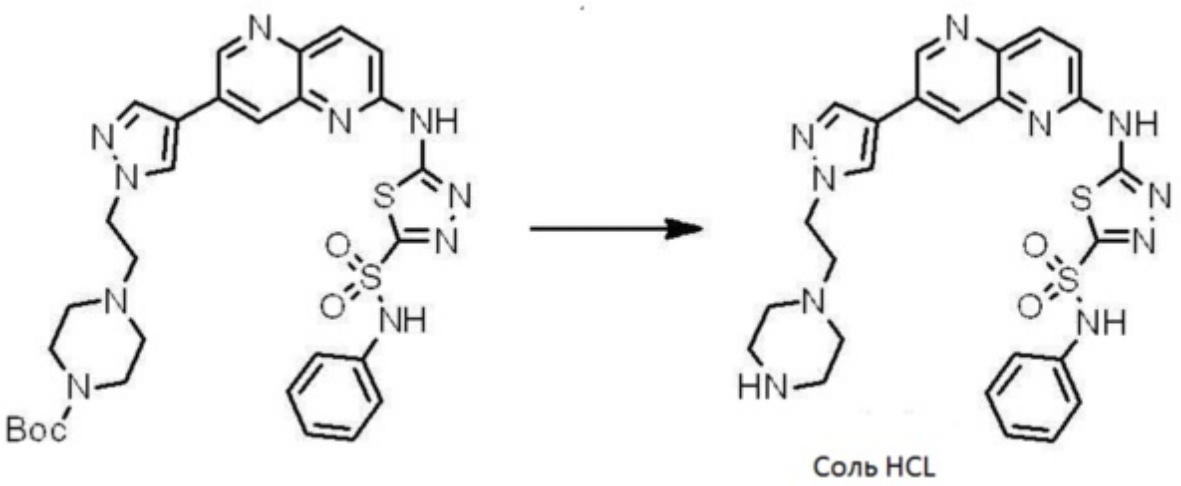
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,62 (1H, с), 8,37-8,32 (2H, м), 8,24 (1H, с),

7,37 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,03-6,94(5H, м), 4,34-4,27 (2H, м), 3,33-3,25 (4H, м), 2,86-2,78 (2H, м), 2,44-2,38 (4H, м)1,38 (9H, с).

MS m/z (M+H):663.

[0644] <Пример 0181>

<0181-1>



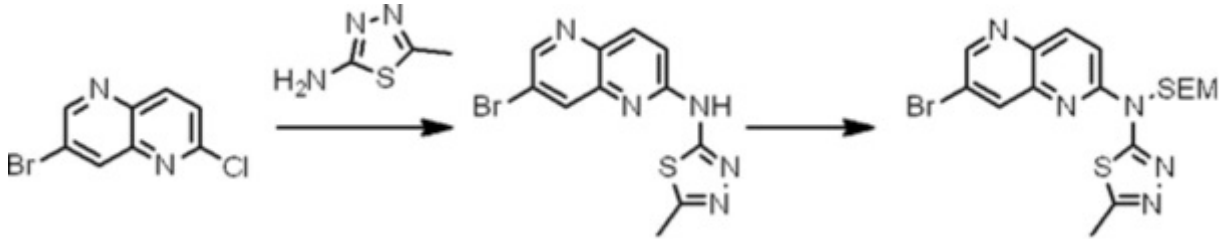
[0645] Раствор (2 мл) 4 моль/л хлористый водород/1,4-диоксан добавляли к трет-бутил 4-(2-(4-(6-((5-(N-фенилсульфамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилату (52 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток промывали раствором этилацетат-метанол-хлороформ, получая, таким образом, гидрохлорид N-фенил-5-((7-(1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамида (41 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,90 (1H, с), 11,21 (1H, с), 9,17 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, с), 8,37-8,32 (2H, м), 8,24 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,36-7,29 (2H, м), 7,27-7,23 (2H, м), 7,11 (1H, т, J=7,1 Гц), 4,66-4,56 (2H, м), 3,57-3,56 (4H, м), 3,39-3,27 (6H, м).

MS m/z (M+H): 563.

[0646] <Пример 0182>

<0182-1>

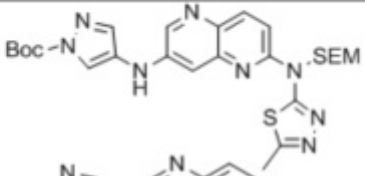
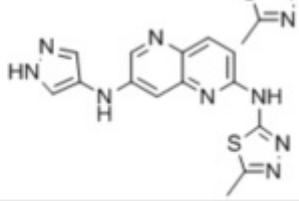


[0647] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-метил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0175-2.

MS m/z (M+H): 452.

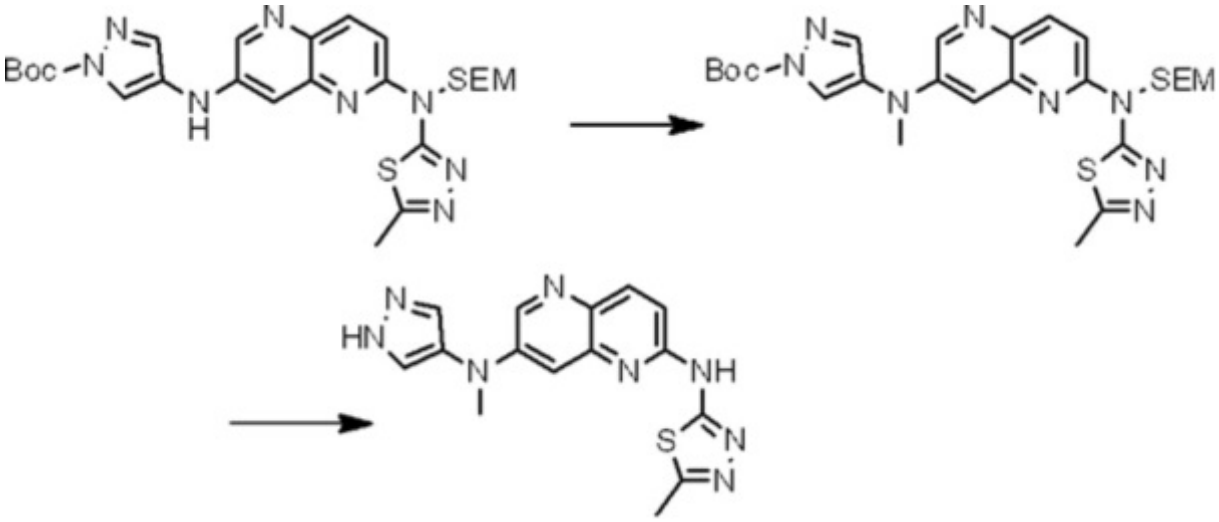
[0648] <0182-2 и 0182-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0175-3.

Пример No		
0182-2		MSm/z(M+H):555.
0182 0182-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.32(1H,s),11.82(1H,s),9.27(1H,s),8.56(1H,d,J=2.6Hz), 8.34(1H,s),8.06(1H,d,J=8.9Hz),7.68(1H,d,J=2.3Hz),7.12 (1H,d,J=8.9Hz),5.95(1H,d,J=2.3Hz),2.64(3H,s). MSm/z(M+H):325.

[0649] <Пример 0183>

<0183-1>



[0650] 60% Гидрид натрия (3 мг) добавляли к раствору трет-бутил 4-((6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилату (10 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при охлаждении на льду, и к нему добавляли йодметан (10 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли метанол (1 каплю), и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, трет-бутил 4-(метил(6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат.

Метанол (500 мкл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к полученному трет-бутил 4-(метил (6-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилату, а затем перемешивали при 60°C в течение 1,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток нейтрализовали путем добавления водного раствора насыщенного гидрокарбоната натрия и раствора метанола, и к нему добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N^7-метил-N^2-

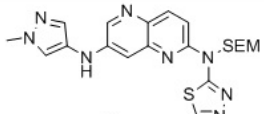
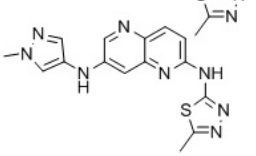
(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (8,5 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,54 (1H, с), 11,86 (1H, с), 8,66 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,77 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,52 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,19 (1H, д, J=2,3 Гц), 3,43 (3H, с), 2,64 (3H, с).

MS m/z (M+H): 339.

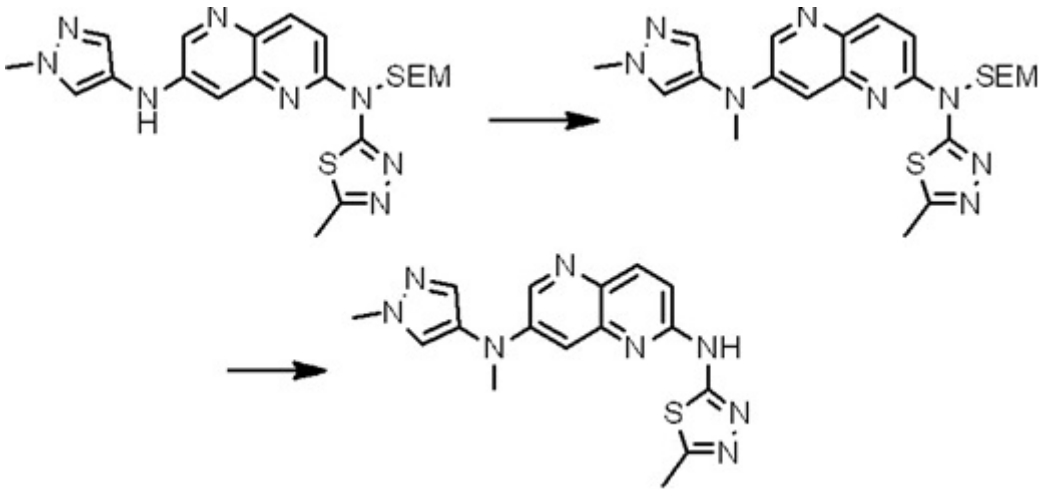
[0651] <Пример 0184>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0175-3.

Пример No		
0184-1		MS m/z (M+H): 469.
0184 0184-2		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 11.77 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.58 (1H, d, J=2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.9 Hz), 5.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.85 (3H, s), 2.64 (3H, s). MS m/z (M+H): 339.

[0652] <Пример 0185>

<0185-1>



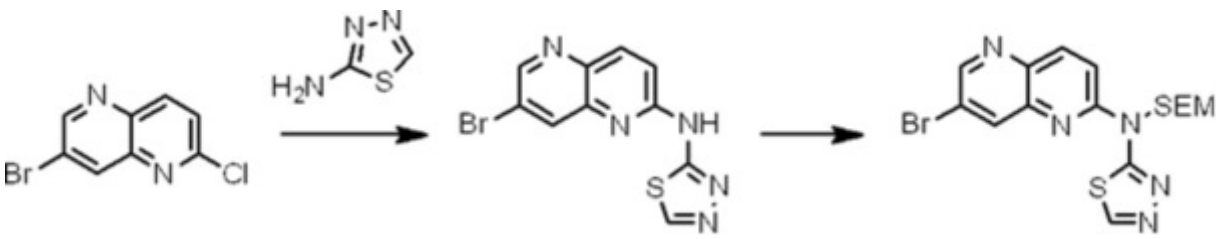
[0653] N^7-метил-N^2-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0183.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,87 (1H, с), 8,68 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,49 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 3,81 (3H, с), 3,41 (3H, с), 2,64 (3H, с).

MS m/z (M+H): 353.

[0654] <Пример 0186>

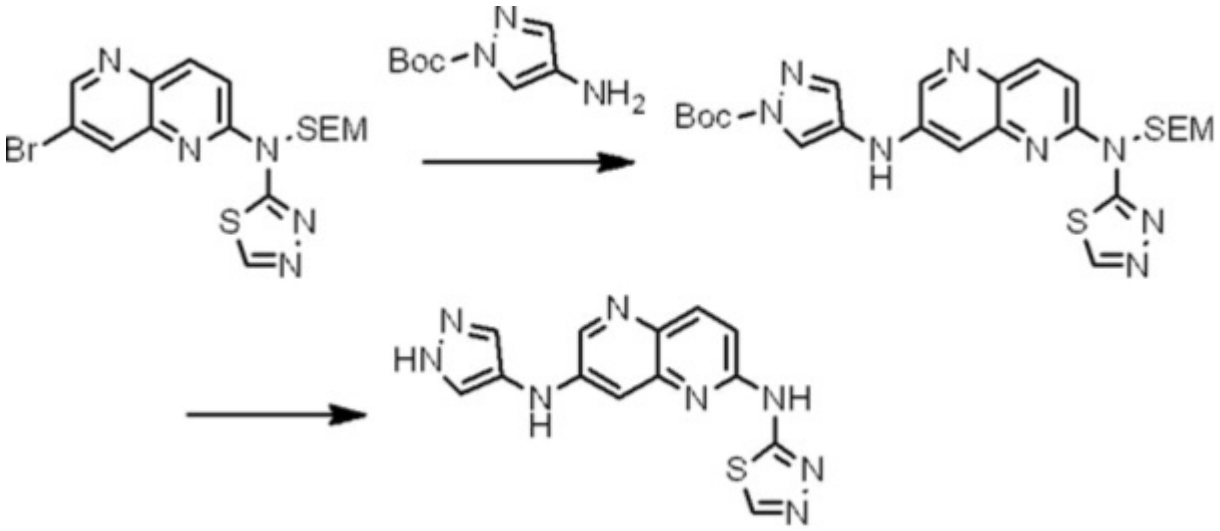
<0186-1>



[0655] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали так же, как описано в примере 0175-2.

MS m/z (M+H): 438,440.

[0656] <0186-2>



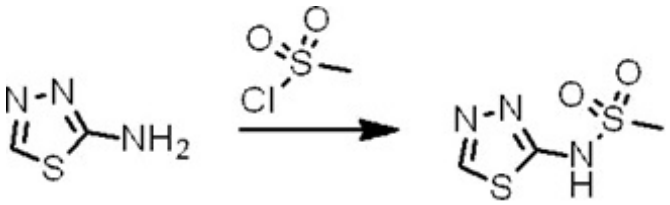
[0657] N^7-(1H-пиразол-4-ил)-N^2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,32 (1H, с), 12,03 (1H, с), 9,32 (1H, с), 9,10 (1H, с), 8,60 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,69 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,19 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,96 (1H, т, J=2,1 Гц).

MS m/z (M+H): 311.

[0658] <Пример 0187>

<0187-1>



[0659] N-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)метан сульфонамид получали так же, как описано в примере 0177-1.

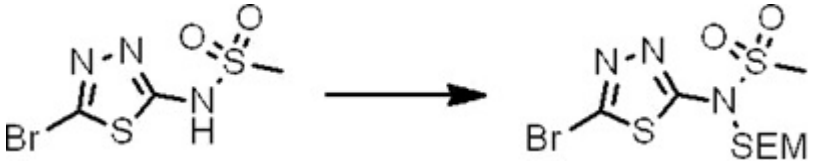
MS m/z (M+H): 180.

[0660] <0187-2>

[0661] N-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метан сульфонамид получали так же, как описано в примере 0177-2.

MS m/z (M+H): 258,260.

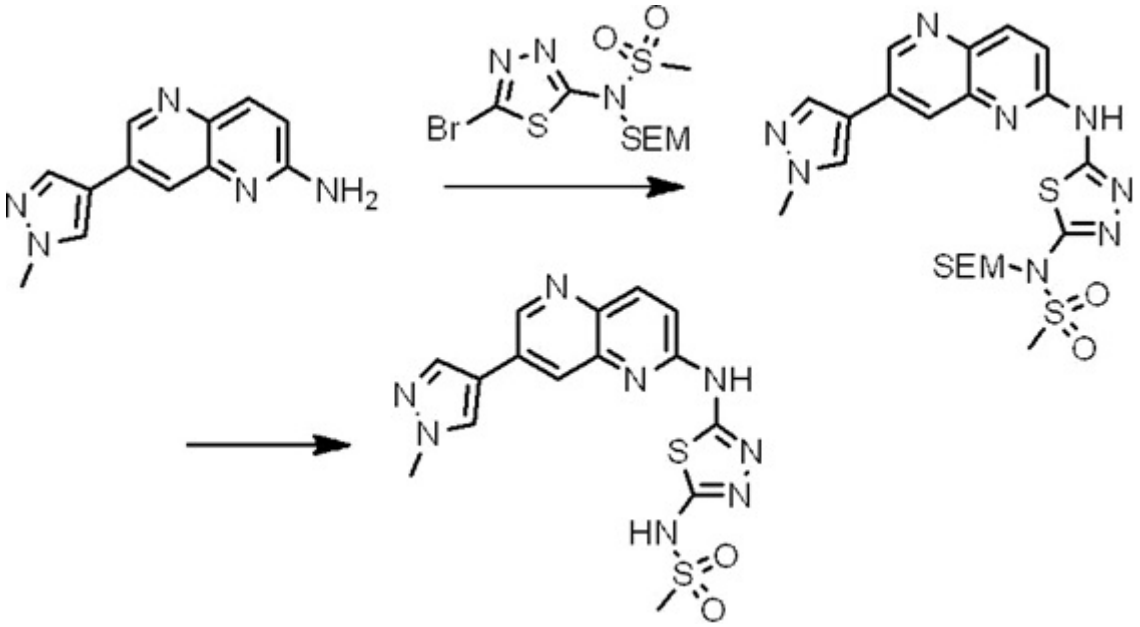
[0662] <0187-3>



[0663] 60% Гидрид натрия (15 мг) добавляли к раствору N-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метан сульфонамида (100 мг) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при 0°C в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (60 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, к ней добавляли метанол (2 капли), насыщали водным раствором хлорида натрия, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, N-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)метан сульфонамид (100 мг) в виде масляного вещества.

MS m/z (M+H): 388,390.

[0664] <0187-4>



[0665] 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (10 мг), трет-бутоксид калия (20 мг), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (10 мг) добавляли к раствору 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (25 мг) и N-(5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)метан сульфонамида (45 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 2 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду и хлороформ. Органический слой собирали путем разделения, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, сульфонамид N-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)метана (20 мг).

4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору полученного сульфонамида N-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)метана в этаноле (1 мл), а затем перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (0,1% водный раствор муравьиной

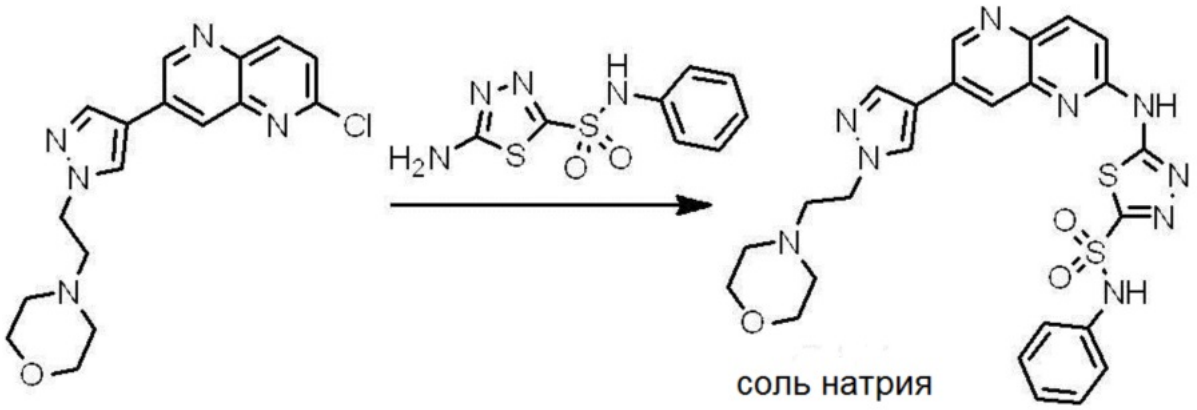
кислоты-0,1% раствор ацетонитрила муравьиной кислоты), получая, таким образом, N-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) метан сульфонамид (0,5 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,10 (1H, с), 8,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,47 (1H, с), 8,13-8,09 (2H, м), 8,02 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,30 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,92 (3H, с), 2,74 (3H, с).

MS m/z (M+H): 403.

[0666] <Пример 0188>

<0188-1>



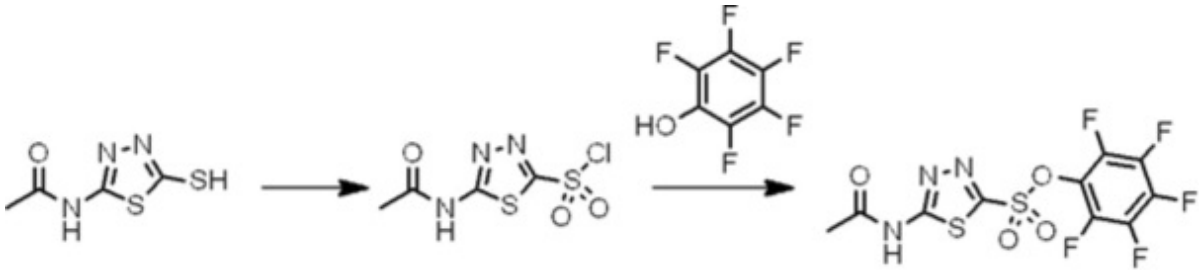
[0667] Соль 5-((7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино) -N-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамида натрия получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,18 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,61 (1H, с), 8,25-8,20 (3H, м), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,07-6,98 (4H, м), 6,70-6,63 (1H, м), 4,30 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,57 (4H, т, J=4,5 Гц), 2,80 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,45 (4H, т, J=4,6 Гц).

MS m/z (M+H): 564.

[0668] <Пример 0189>

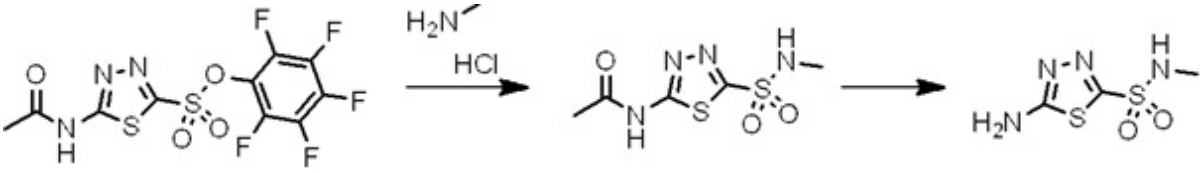
<0189-1>



[0669] Раствор 5-ацетамид-2-меркапто-1,3,4-тиадиазола (1,0 г) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли к смеси дихлорметана (15 мл), 2 моль/л хлористоводородной кислоты (15 мл), и раствору гипохлорида натрия (10 мл) при -10°C. К смеси добавляли водный раствор гидросульфита натрия до обесцвечивания реактивной крахмальной бумаги йодидом калия. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, затем к нему добавляли пентафторфенол (1,0 г) и триэтиламин (2,0 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 5 минут, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, пентафторфенил 5-ацетамид-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонат (210 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,61 (1H, с), 2,52 (3H, с).

[0670] <0189-2>



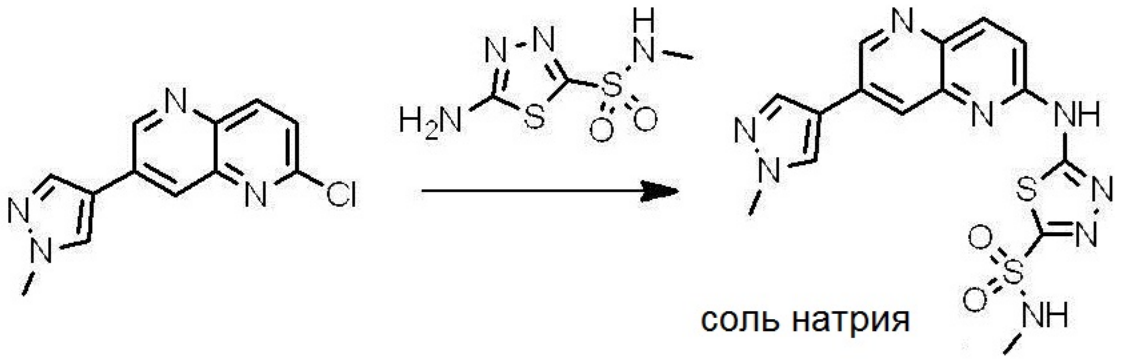
[0671] Гидрохлорид метиламина (20 мг) и триэтиламина (100 мкл) добавляли к раствору пентафторфенил 5-ацетамид-1,3,4-тиадиазол-2-сульфоната (70 мг) в ацетонитриле (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N-(5-(N-метилсульфамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Хлористоводородную кислоту (1 мл) добавляли к полученному N-(5-(N-метилсульфамоил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамиду, а затем перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 5-амино-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид (37 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, с).

MS m/z (M+H): 195.

[0672] <0189-3>



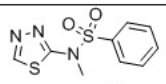
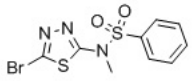
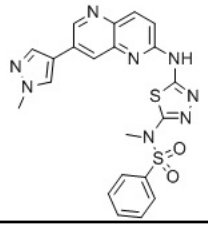
[0673] 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (7 мг), трет-бутоксид калия (30 мг), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (7 мг) добавляли к раствору 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (35 мг) и 5-амино-N-метил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамида (35 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду и хлороформ. Проводили жидкостно-жидкостное разделение, и воду из водного слоя дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой (0,1% водный раствор муравьиной кислоты-0,1% раствор ацетонитрила муравьиной кислоты), и очищали при помощи хроматографии с обратной фазой насиликагеле (метанол-водный раствор гидрокарбоната натрия), получая, таким образом, натривую соль метил ((5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил) амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфонил)амида (3,2 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,83 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,46 (1H, с), 8,12 (1H, с), 8,06 (1H, с), 7,92 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,81 (1H, с), 7,15 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,91 (3H, с), 2,62 (3H, с).

MS m/z (M+H): 403.

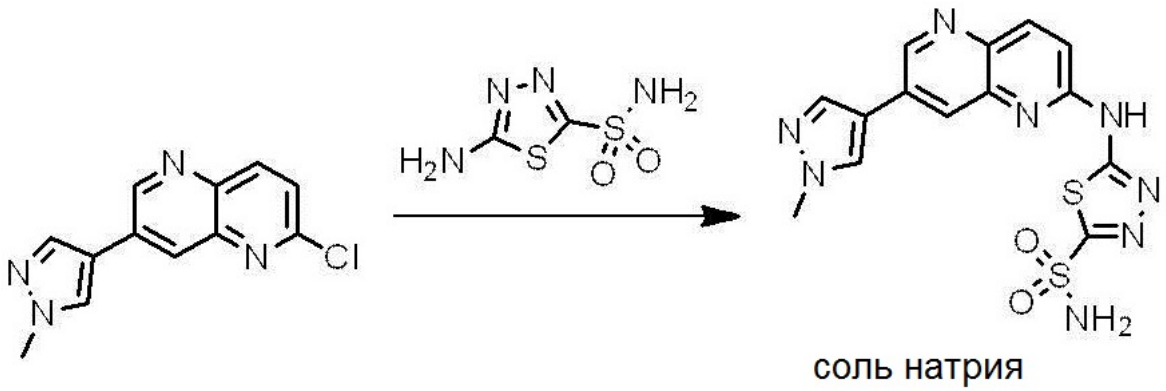
[0674] <Пример 0190>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0177-1-0177-3.

Пример No		
0190-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.28(1H,s),7.88-7.78(3H,m),7.71-7.64(2H,m), 3.44(3H,s).
0190-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 7.92-7.81(3H,m),7.72-7.63(2H,m),3.38(3H,s).
0190 0190-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.15(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),8.54(1H,s),8.29(1H,d,J =9.2Hz),8.24(1H,d,J=2.0Hz),8.21(1H,s),7.84-7.76 (3H,m),7.70-7.63(2H,m),7.40(1H,d,J=9.2Hz), 3.93(3H,s),3.34(3H,s). MS m/z(M+H):479.

[0675] <Пример 0191>

<0191-1>



соль натрия

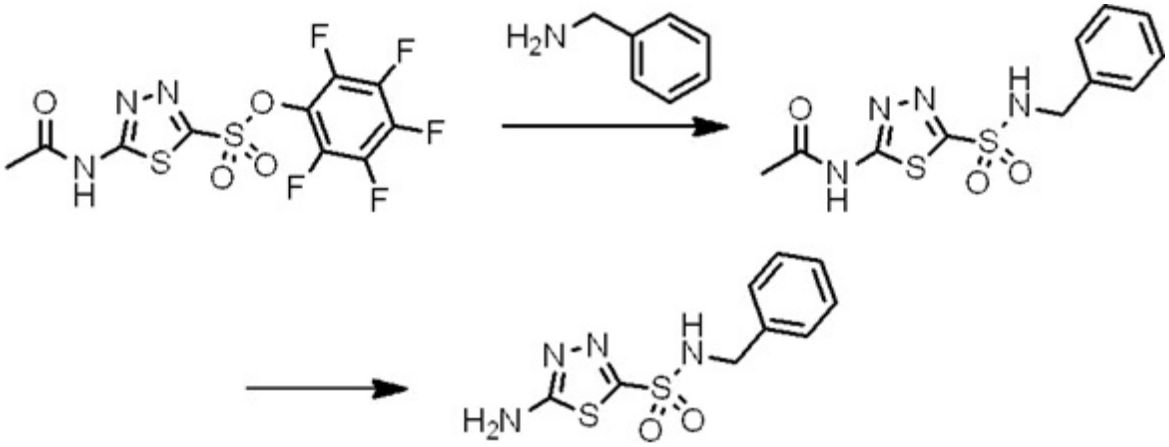
[0676] Натривую соль ((5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино) -1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфонил)амида получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0189-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 8,07 (1H, с), 7,96 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,80 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,53 (2H, с), 7,05 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,91 (3H, с).

MS m/z (M+H): 389.

[0677] <Пример 0192>

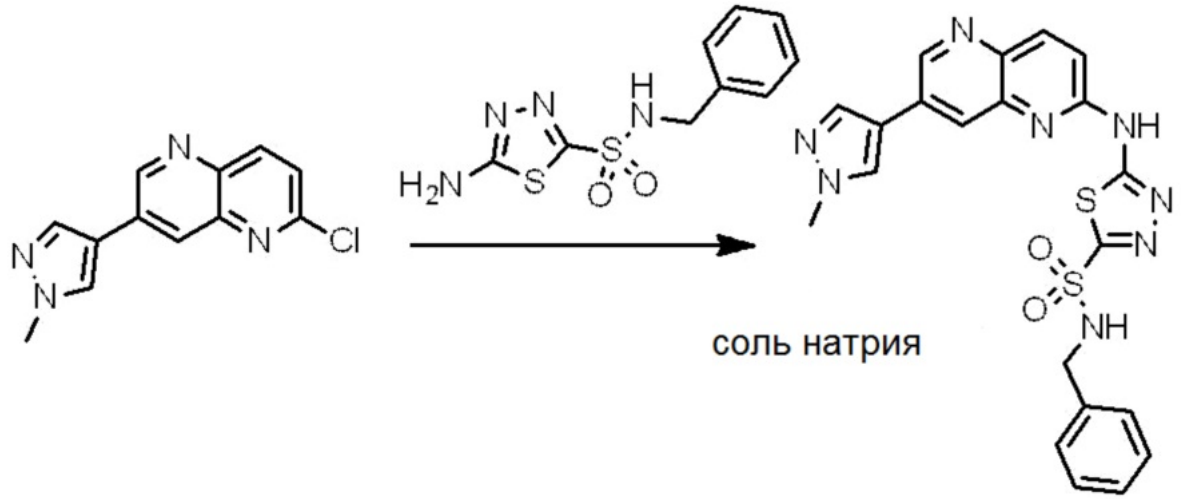
<0192-1>



[0678] 5-Амино-N-бензил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид получали так же, как описано в примере 0189-2.

MS m/z (M+H): 271.

[0679] <0192-2>



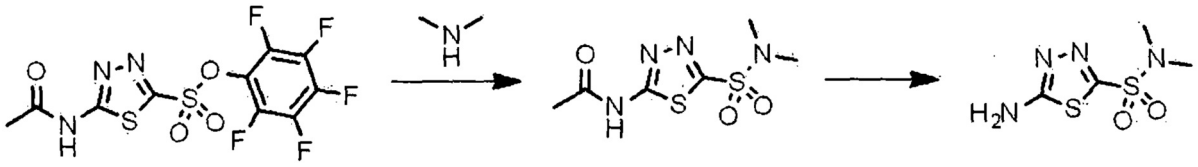
[0680] Натривую соль N-бензил-5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамида получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0189-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,75 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,43 (1H, с), 8,08 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,99 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,82 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,36-7,23(5H, м), 7,08 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,19 (2H, с), 3,90 (3H, с).

MS m/z (M+H): 479.

[0681] <Пример 0193>

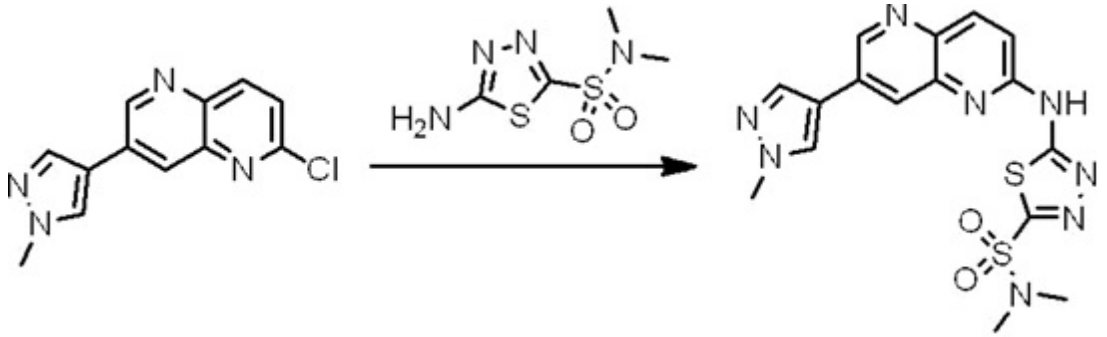
<0193-1>



[0682] 5-Амино-N,N-диметил-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид получали так же, как описано в примере 0189-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,03 (2H, с), 2,83 (6H,с).

[0683] <0193-2>



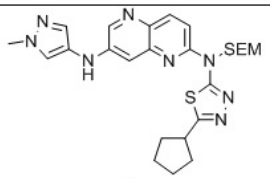
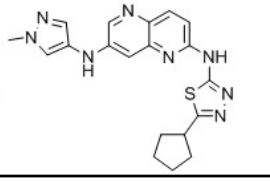
[0684] N,N-диметил-5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-сульфонамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,88 (1H, с), 9,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,58 (1H, с), 8,42 (1H, д, J= 1,3 Гц), 8,36 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,26 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,93 (3H, с), 2,93 (6H,с).

MS m/z (M+H): 417.

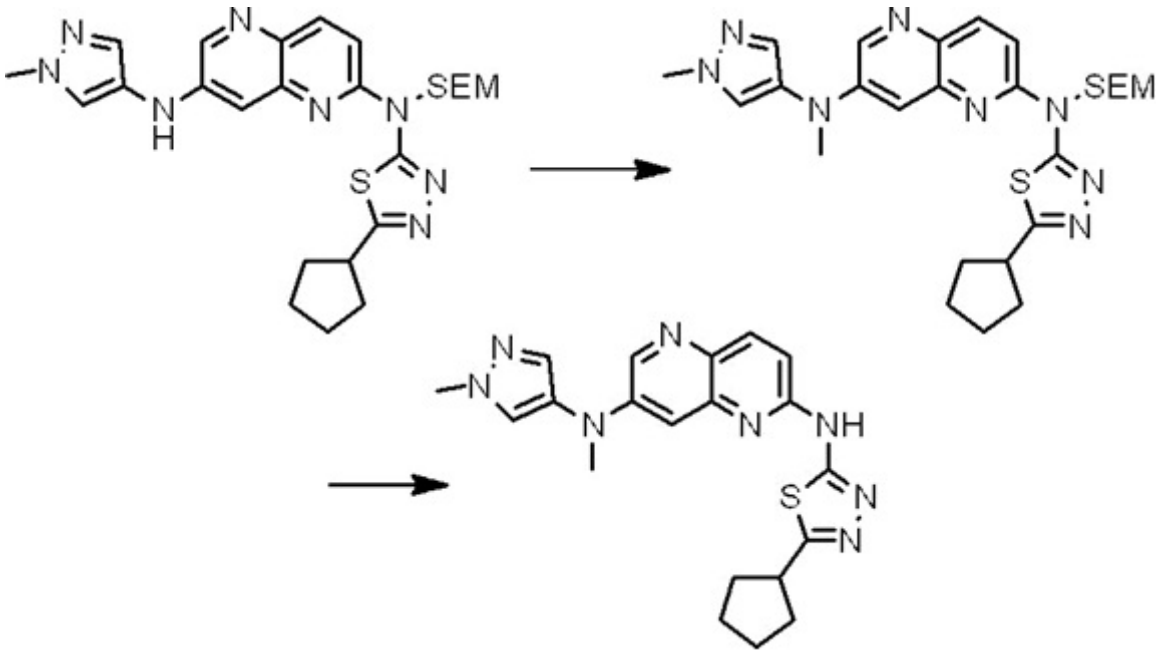
[0685] <Пример 0194>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0175-3.

Пример No		
0194-1		MSm/z(M+H):523.
0194		
0194-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.54(1H,s),11.88(1H,s),8.67(1H,d,J=2.0Hz),8.12(1H,d,J=8.9Hz),7.77(1H,s),7.53(1H,d,J=2.3Hz),7.20(1H,d,J=8.9Hz),6.19(1H,s),3.44(3H,s),2.20-2.08(2H,m),1.92-1.62(7H,m). MSm/z(M+H):393.

[0686] <Пример 0195>

<0195-1>



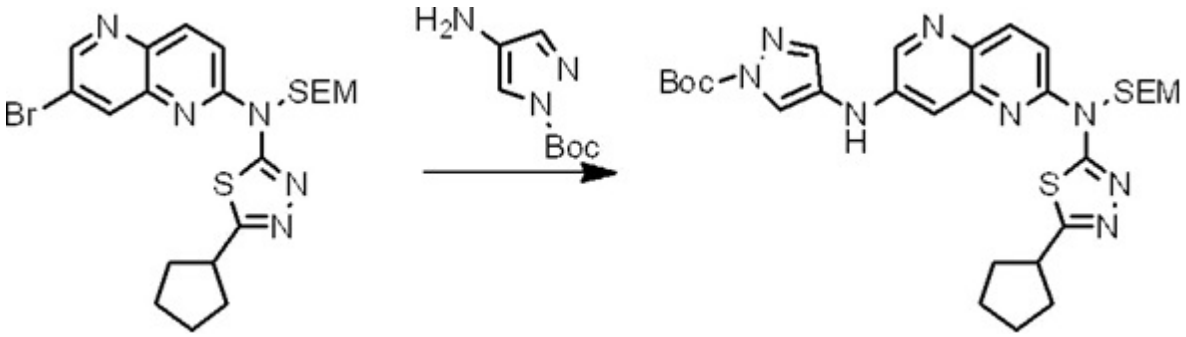
[0687] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-метил-N^7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0183-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,89 (1H, с), 8,68 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,14 (1H, д, J=2,3 Гц), 3,81 (3H, с), 3,42 (3H, с), 2,21-2,06 (2H, м), 1,92-1,62(7H, м).

MS m/z (M+H): 407.

[0688] <Пример 0196>

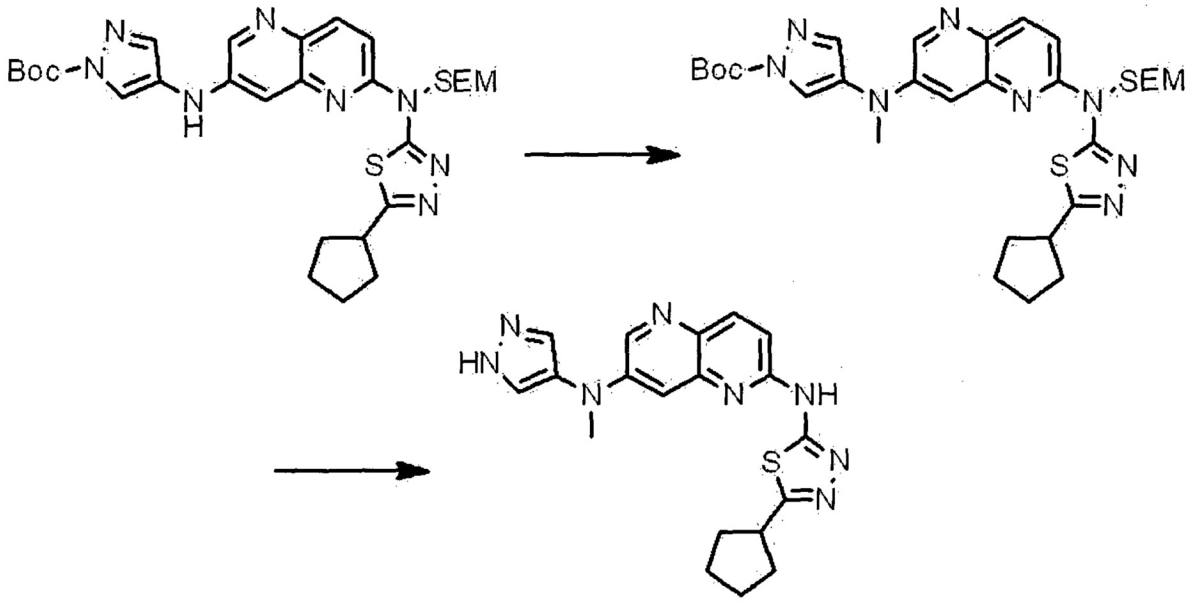
<0196-1>



[0689] Трет-бутил 4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилат (25 мг), 4,5-бис (дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (5 мг), карбонат цезия (45 мг) и трис (дибензилиденацетон)дипалладий (0) (5 мг) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (40 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 8 часов в атмосфере азота. К нему добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (5 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (5 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, трет-бутил 4-((6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)-1H-пиразол-1-карбоксилат (40 мг).

MS m/z (M+H):609.

[0690] <0196-2>



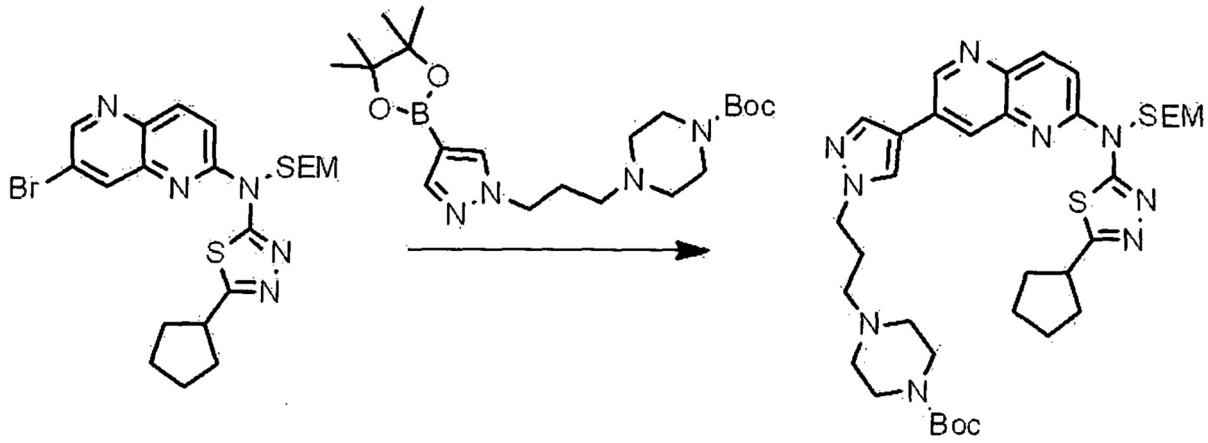
[0691] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-метил-N^7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0183-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, с), 8,32 (1H, д, J= 1,7 Гц), 8,24 (2H, д, J=10,9 Гц), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 2,14 (3H, с), 2,04-1,68 (9H, м).

MS m/z (M+H): 393.

[0692] <Пример 0197>

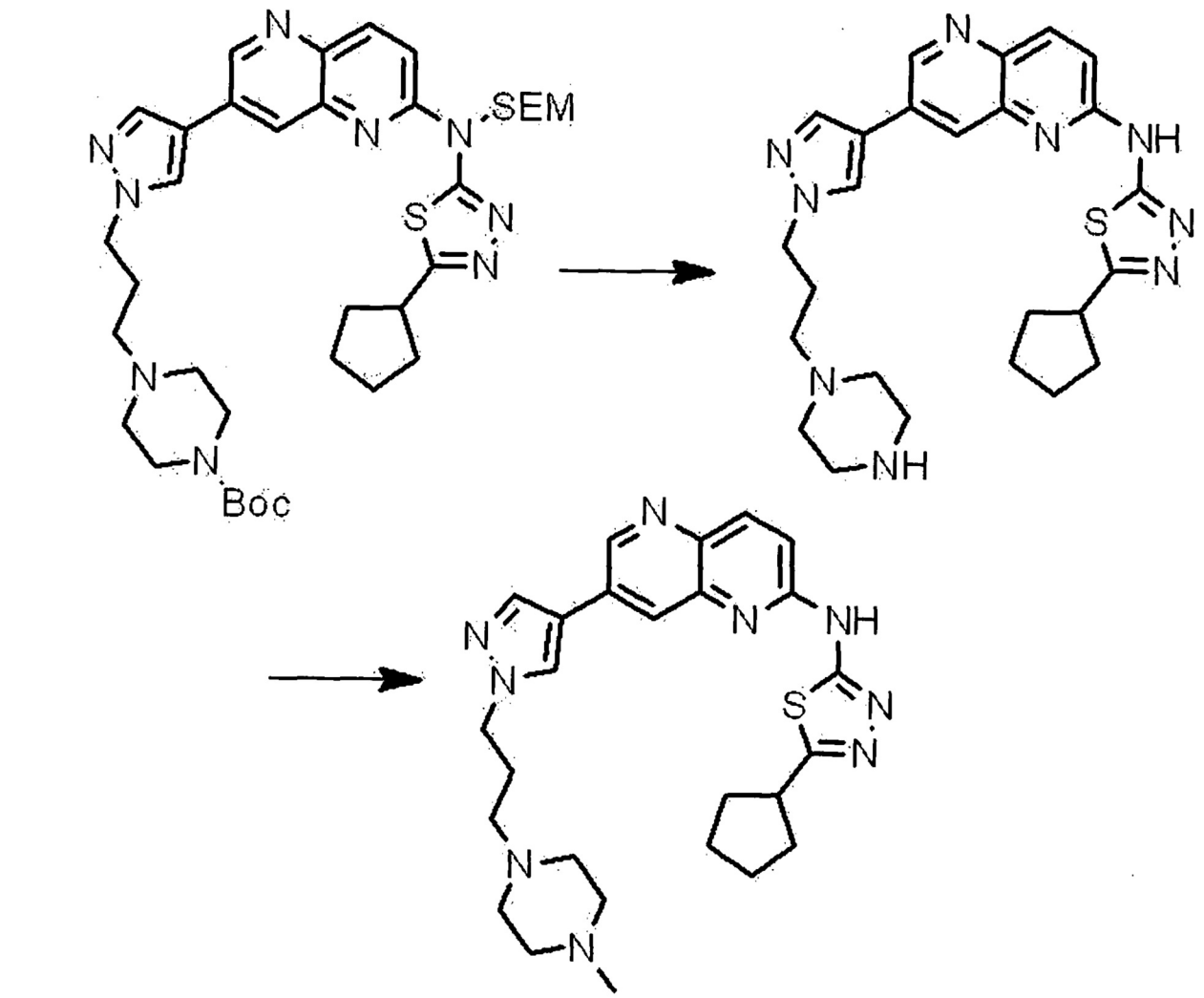
<0197-1>



[0693] Трет-бутил 4-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (30 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг), карбонат натрия (12 мг) и воду (100 мкл) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси) метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (50 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Твердое вещество собирали фильтрацией, и к нему добавляли хлористоводородную кислоту (1 мл), а затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и полученный продукт нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, трет-бутил 4-(3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (27 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H):720.

[0694] <0197-2>



[0695] Метанол (1 мл) и хлористоводородную кислоту (1 мл) добавляли к трет-бутил 4-(3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилату (27 мг), а затем перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный продукт нейтрализовали водным раствором насыщенного гидрокарбоната натрия, и к нему добавляли раствор метанол-хлороформа.

Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Раствор 20% формальдегида (5 мкл) и триацетоксиборгидрида натрия (12 мг) добавляли к раствору полученного 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина в метаноле (600 мкл) и хлороформа (600 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия и хлороформ. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-

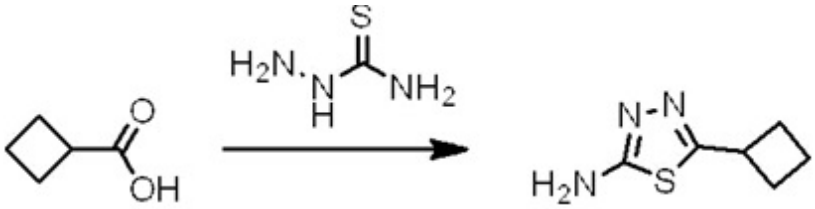
2-амин (4 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,26-8,22 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,19 (2H, т, J=7,1 Гц), 3,51-3,44 (1H, м), 2,74-2,71 (1H, м), 2,42-2,24(11H, м), 2,14 (3H, с), 2,02-1,72(8H, м).

MS m/z (M+H): 504.

[0696] <Пример 0198>

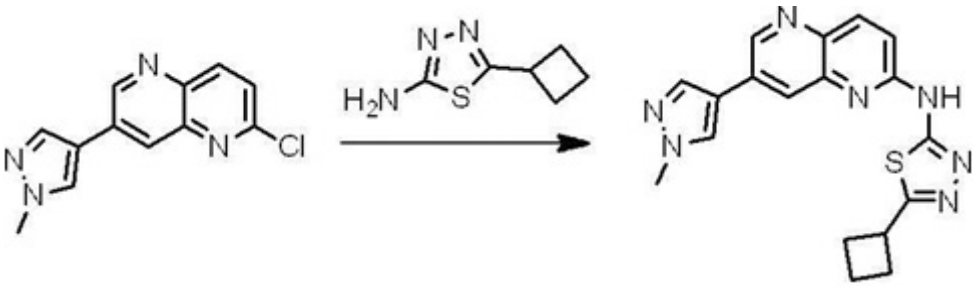
<0198-1>



[0697] Циклобутанкарбоновую кислоту (600 мкл) добавляли к раствору тиосемикарбазида (500 мг) в хлористоводородной кислоте (2 мл), а затем перемешивали в течение 60 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия при охлаждении на льду. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-амино-5-циклобутил-1,3,4-тиадиазол (650 мг).

MS m/z (M+H): 156.

[0698] <0198-2>



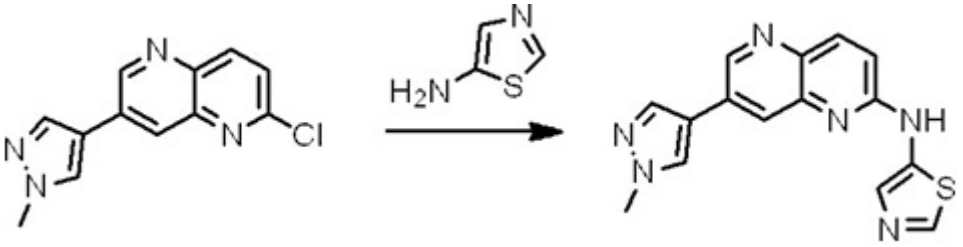
5-Циклобутил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,22 (1H, с), 7,39 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,93 (3H, с), 2,45-2,27(5H, м), 2,17-1,92 (2H, м).

MS m/z (M+H): 364.

[0699] <Пример 0199>

<0199-1>



[0700] 5-Аминотиазол (15 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (5 мг), карбонат цезия (45 мг), и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (5 мг) добавляли к раствору 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (25 мг) в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную

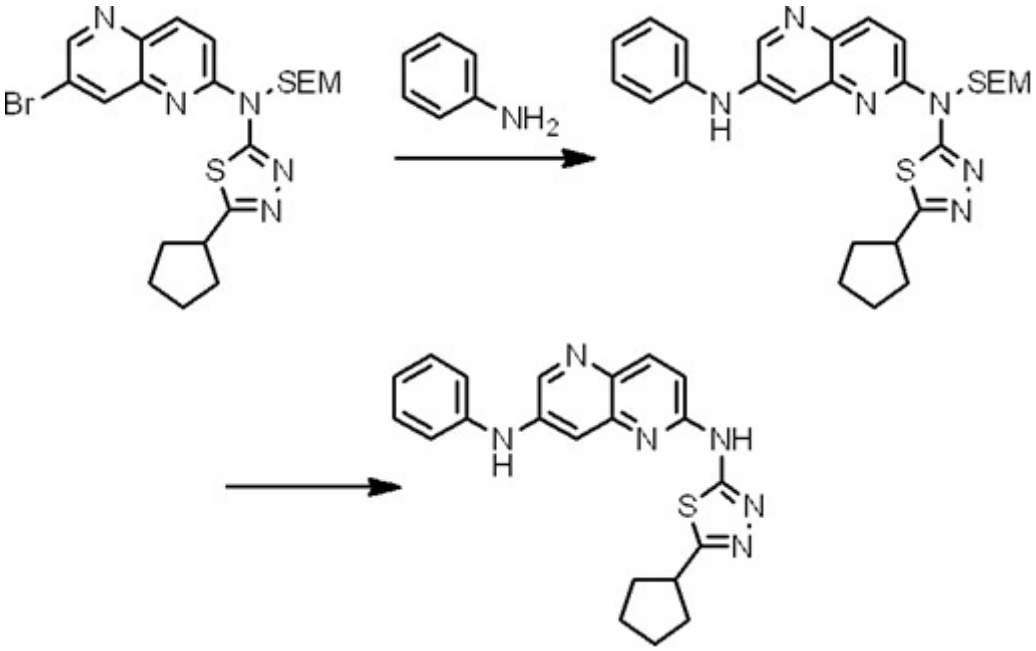
смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли смешанный растворитель хлороформ-метанола. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)тиазол-5-амин (2 мг) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,99 (1H, с), 8,97 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,56 (1H, с), 8,49 (1H, с), 8,21-8,11 (3H, м), 7,74 (1H, д, J=0,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,91 (3H, д, J=6,3 Гц).

MS m/z (M+H): 309.

[0701] <Пример 0200>

<0200-1>



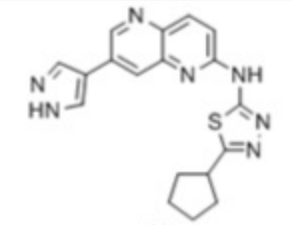
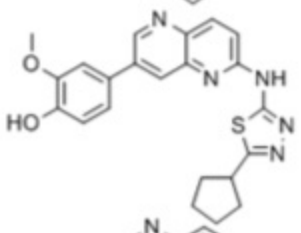
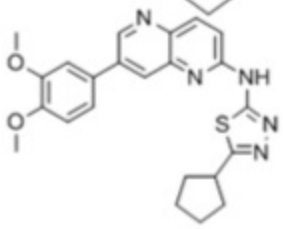
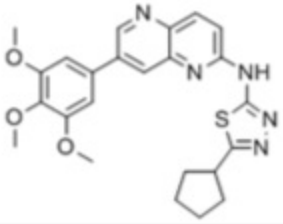
[0702] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-фенил-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,88 (1H, с), 8,90 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,59 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,39 (2H, т, J=7,9 Гц), 7,28 (2H, дд, J=8,4,1,2 Гц), 7,18 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,03 (1H, т, J=7,3 Гц), 3,52-3,41 (1H, м), 2,17-2,05 (2H, м), 1,87-1,60 (6H, м).

MS m/z (M+H): 389.

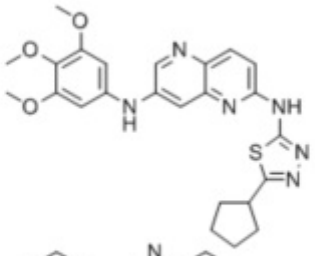
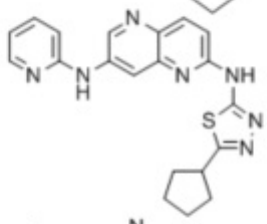
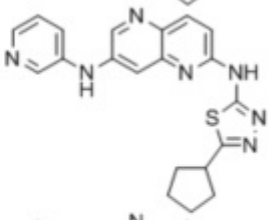
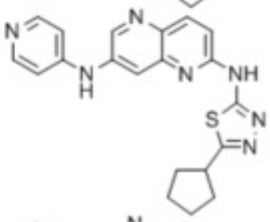
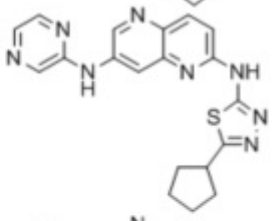
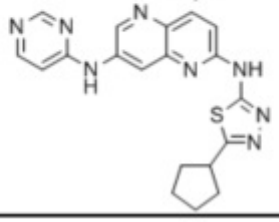
[0703] <Примеры 0201-0204>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0197-1 и 0197-2.

Пример No			
0201	0201-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 13.21(1H,s),12.03(1H,s),9.12(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,s), 8.36(1H,d,J=1.7Hz),8.29-8.22(2H,m),7.39(1H,d,J=9.2Hz),3.55-3.43(1H,m),2.29-2.12(2H,m), 1.92-1.68(6H,m). MS m/z(M+H):364.
0202	0202-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :12.06(1H,s),9.36(1H,s),9.09(1H,d,J=2.3Hz),8.34-8.27(2H,m),7.47-7.33(3H,m),6.95(1H,d,J=8.3Hz),3.93(3H,s),3.53-3.43(1H,m),2.20-2.09(2H,m),1.92-1.63(6H,m). MS m/z(M+H):420.
0203	0203-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.07(1H,s),9.12(1H,d,J=2.0Hz),8.39(1H,d,J=1.7Hz),8.31(1H,d,J=8.9Hz),7.51-7.43(3H,m),7.13(1H,d,J=8.6Hz),3.92(3H,s),3.84(3H,s),3.54-3.44(1H,m),2.22-2.10(2H,m),1.91-1.67(6H,m). MS m/z(M+H):434.
0204	0204-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.07(1H,s),9.12(1H,d,J=2.0Hz),8.39(1H,d,J=1.7Hz),8.31(1H,d,J=8.9Hz),7.51-7.43(3H,m),7.13(1H,d,J=8.6Hz),3.92(3H,s),3.84(3H,s),3.54-3.44(1H,m),2.22-2.10(2H,m),1.91-1.67(6H,m). MS m/z(M+H):464.

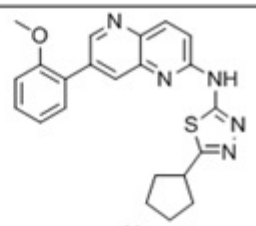
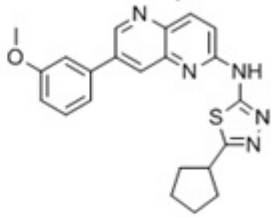
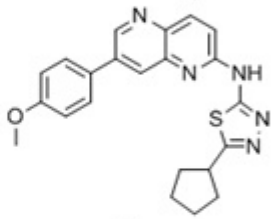
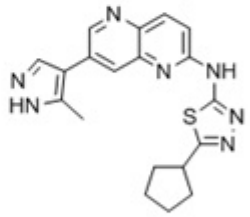
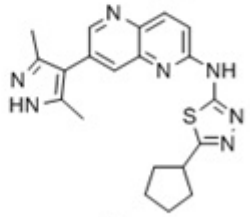
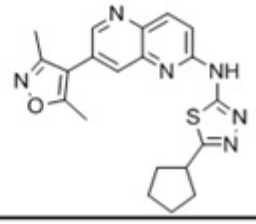
[0704] <Примеры 0205-0210>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0175-3.

Пример No			
0205	0205-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.88(1H,s),8.87(1H,s),8.53(1H,d,J=2.6Hz),8.10(1H,d,J=8.9Hz),7.68(1H,d,J=2.3Hz),7.15(1H,d,J=8.9Hz),6.60(2H,s),3.80(6H,s),3.66(3H,s),3.51-3.40(1H,m),2.16-2.08(2H,m),1.81-1.68(6H,m). MSm/z(M+H):479.
0206	0206-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.92(1H,s),9.72(1H,s),8.91(1H,d),8.76(1H,d),8.33(1H,dd),8.15(1H,d),7.73-7.67(1H,m),7.24(1H,d),6.98(1H,d),6.91(1H,dd),3.56-3.46(1H,m),2.21-2.09(2H,m),1.91-1.68(6H,m). MSm/z(M+H):390.
0207	0207-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.92(1H,s),9.06(1H,s),8.59(1H,d,J=2.6Hz),8.54(1H,d,J=2.3Hz),8.23(1H,dd,J=4.6,1.3Hz),8.14(1H,d,J=8.9Hz),7.72(1H,dq,J=8.3,1.3Hz),7.62(1H,d,J=2.3Hz),7.40(1H,dd,J=8.3,4.6Hz),7.22(1H,d,J=8.9Hz),3.52-3.41(1H,m),2.17-2.09(2H,m),1.90-1.61(6H,m). MSm/z(M+H):390.
0208	0208-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.00(1H,s),9.38(1H,s),8.67(1H,d,J=2.6Hz),8.35(2H,dd,J=5.0,1.3Hz),8.20(1H,d,J=8.9Hz),7.85(1H,d,J=2.3Hz),7.31(1H,d,J=8.9Hz),7.14-7.11(2H,m),3.57-3.39(1H,m),2.20-2.05(2H,m),1.91-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):390.
0209	0209-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.98(1H,s),10.16(1H,s),8.91(1H,d,J=2.6Hz),8.71(1H,d,J=2.0Hz),8.38(1H,d,J=1.3Hz),8.32(1H,dd,J=2.8,1.5Hz),8.17(1H,d,J=8.9Hz),8.09(1H,d,J=2.6Hz),7.28(1H,d,J=8.9Hz),3.56-3.45(1H,m),2.21-2.09(2H,m),1.91-1.68(6H,m). MSm/z(M+H):391.
0210	0210-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.94(1H,s),10.20(1H,s),8.97(1H,d,J=2.6Hz),8.82-8.70(2H,m),8.42(1H,d,J=5.6Hz),8.21(1H,d,J=8.9Hz),7.33(1H,d,J=8.9Hz),6.96(1H,dd,J=5.9,1.0Hz),3.55-3.43(1H,m),2.28-2.09(2H,m),1.90-1.68(6H,m). MSm/z(M+H):391.

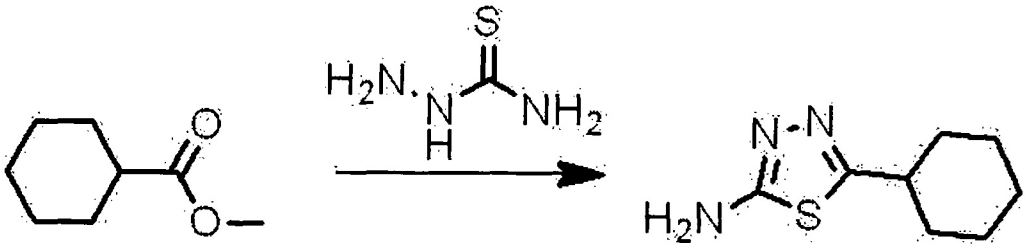
[0705] <Примеры 0211-0216>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0197-1 и 0197-2.

Пример No.			
0211	0211-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.07(1H,s),8.88(1H,d,J=2.3Hz),8.32(1H,d,J=9.2Hz),8.22(1H,d,J=1.7Hz),7.55-7.45(3H,m),7.22(1H,d,J=7.6Hz),7.13(1H,t,J=7.4Hz),3.83(3H,s),3.52-3.42(1H,m),2.17-2.09(2H,m),1.90-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):404.
0212	0212-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.10(1H,s),9.11(1H,d,J=2.0Hz),8.44-8.43(1H,m),8.33(1H,d,J=9.2Hz),7.50-7.46(4H,m),7.10-7.04(1H,m),3.89(3H,s),3.54-3.43(1H,m),2.20-2.10(2H,m),1.92-1.66(6H,m). MSm/z(M+H):404.
0213	0213-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.07(1H,s),9.10(1H,d,J=2.3Hz),8.37(1H,t,J=1.2Hz),8.30(1H,d,J=8.9Hz),7.91(2H,dd,J=6.9,2.0Hz),7.45(1H,d,J=8.9Hz),7.13(2H,d,J=8.9Hz),3.85(3H,s),3.52-3.44(1H,m),2.21-2.13(2H,m),1.90-1.67(6H,m). MSm/z(M+H):404.
0214	0214-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.92(1H,s),12.04(1H,s),8.94(1H,d,J=1.7Hz),8.33-8.00(3H,m),7.41(1H,d,J=9.2Hz),3.54-3.43(1H,m),2.53(3H,s),2.20-2.12(2H,m),1.90-1.67(6H,m). MSm/z(M+H):378.
0215	0215-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.52(1H,s),12.04(1H,s),8.67(1H,s),8.21(1H,d,J=8.6Hz),7.99(1H,s),7.38(1H,d,J=8.9Hz),3.47-3.40(1H,m),2.29(6H,s),2.18-2.07(2H,m),1.87-1.66(6H,m). MSm/z(M+H):392.
0216	0216-1		^{1}H-NMR(CD_3OD)δ :8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.32-8.28(2H,m),7.47(1H,d,J=9.2Hz),3.54-3.49(1H,m),2.53(3H,s),2.36(3H,s),2.29-2.21(2H,m),1.95-1.75(6H,m). MSm/z(M+H):393.

[0706] <Пример 0217>

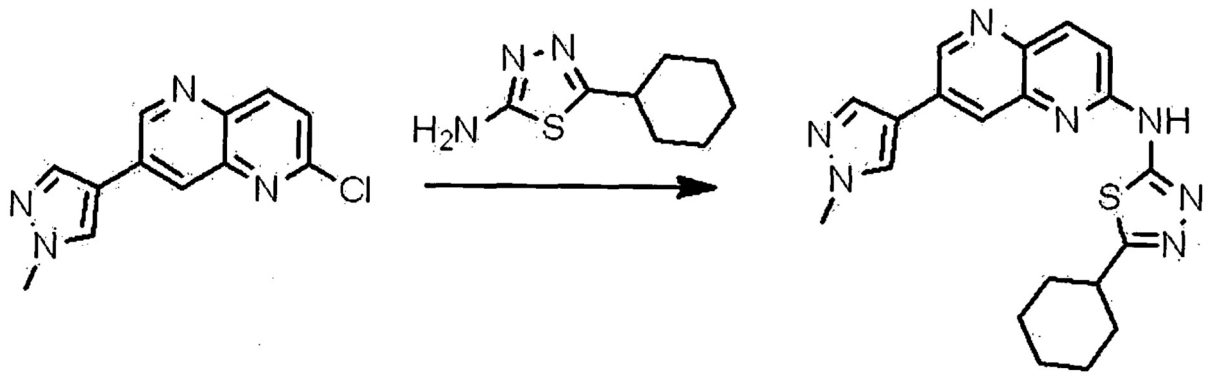
<0217-1>



[0707] 2-Амино-5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол получали так же, как описано в примере 0198-1.

MS m/z (M+H): 184.

[0708] <0217-2>



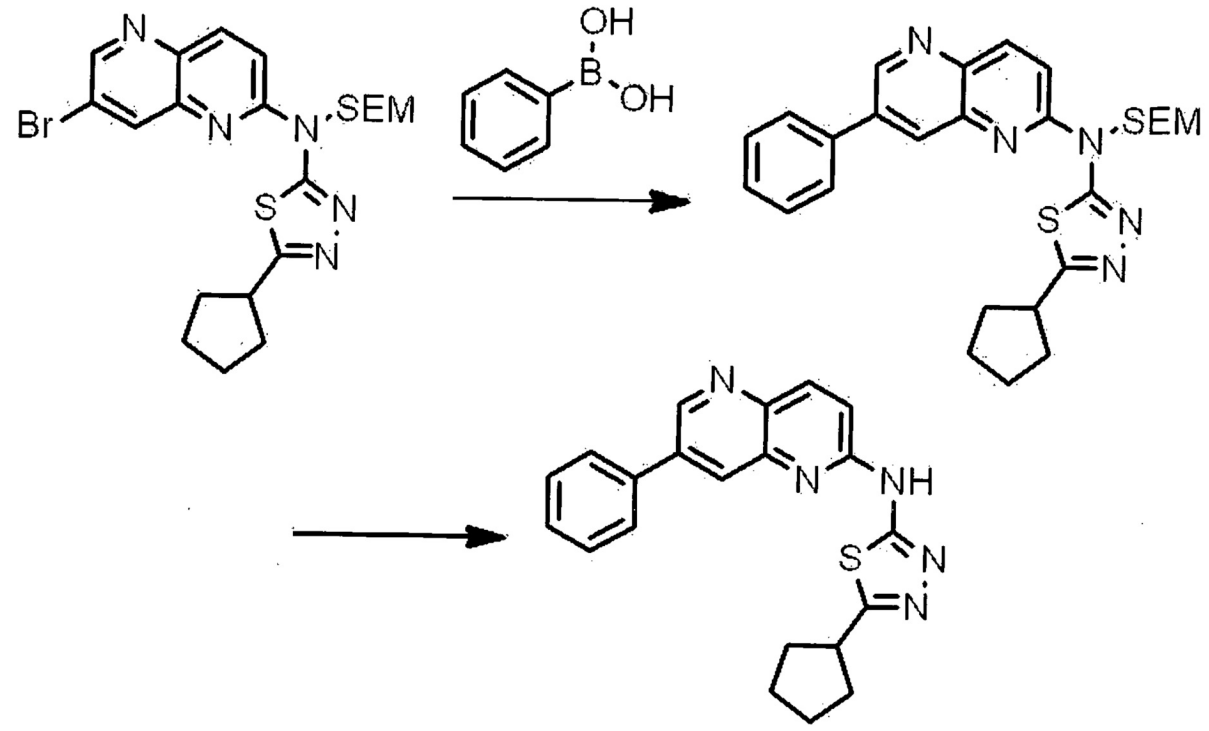
[0709] 5-Циклогексил-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,53 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,26-8,22 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,93 (3H, с), 3,13-3,02 (1H, м), 2,17-2,08 (2H, м), 1,85-1,15(8H, м).

MS m/z (M+H): 392.

[0710] <Пример 0218>

<0218-1>



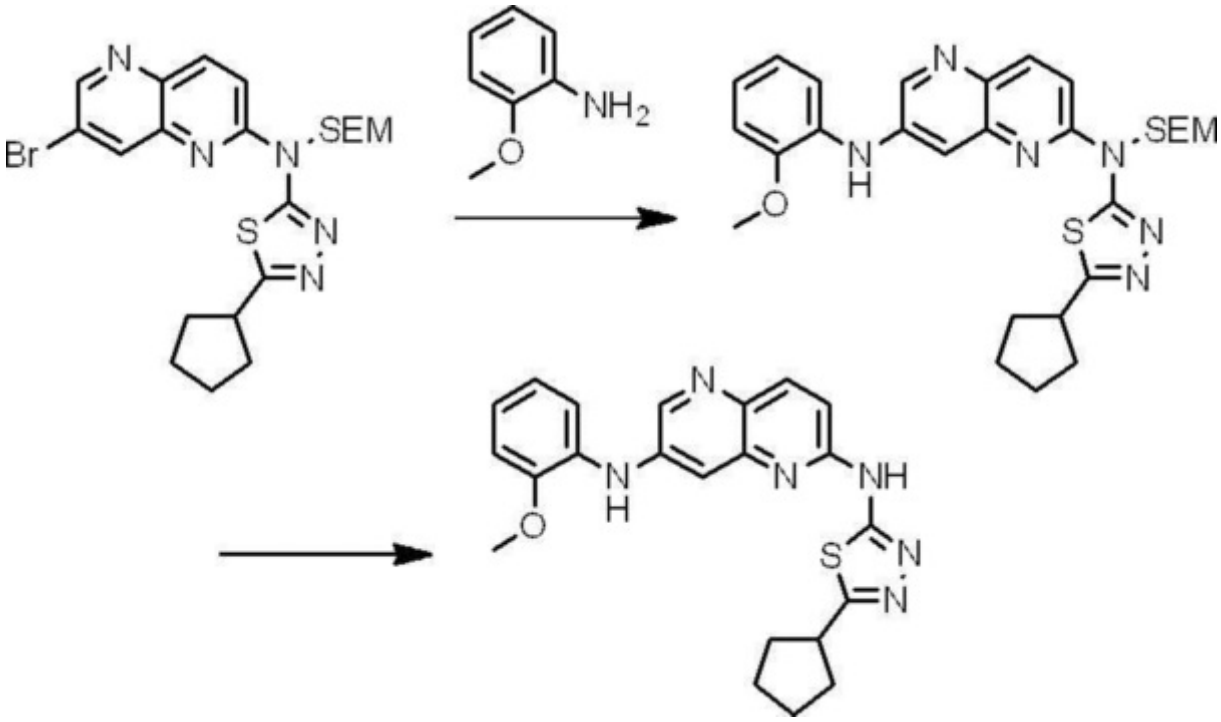
[0711] 5-Циклопентил-N-(7-фенил-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примерах 0197-1 и 0197-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,10 (1H, с), 9,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,44 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,33 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,97-7,92 (2H, м), 7,61-7,55 (2H, м), 7,53-7,47 (2H, м), 3,57-3,44 (1H, м), 2,21-2,08 (2H, м), 1,92-1,64 (6H, м).

MS m/z (M+H): 374.

[0712] <Пример 0219>

<0219-1>



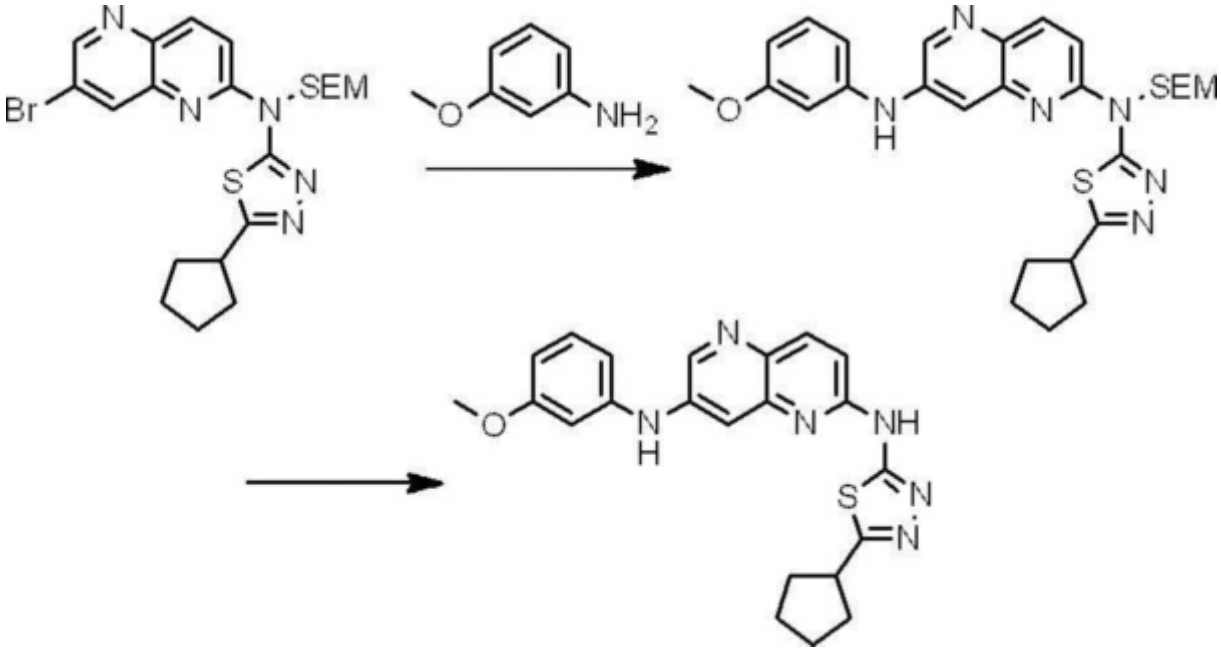
[0713] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(2-метоксифенил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,84 (1H, с), 8,57 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,29 (1H, с), 8,09 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,38 (1H, т, J=4,3 Гц), 7,33 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,16-7,09 (3H, м), 7,03-6,97 (1H, м), 3,84 (3H, с), 3,51-3,40 (1H, м), 2,16-2,07 (2H, м), 1,85-1,67 (6H, м).

MS m/z (M+H): 419.

[0714] <Пример 0220>

<0220-1>



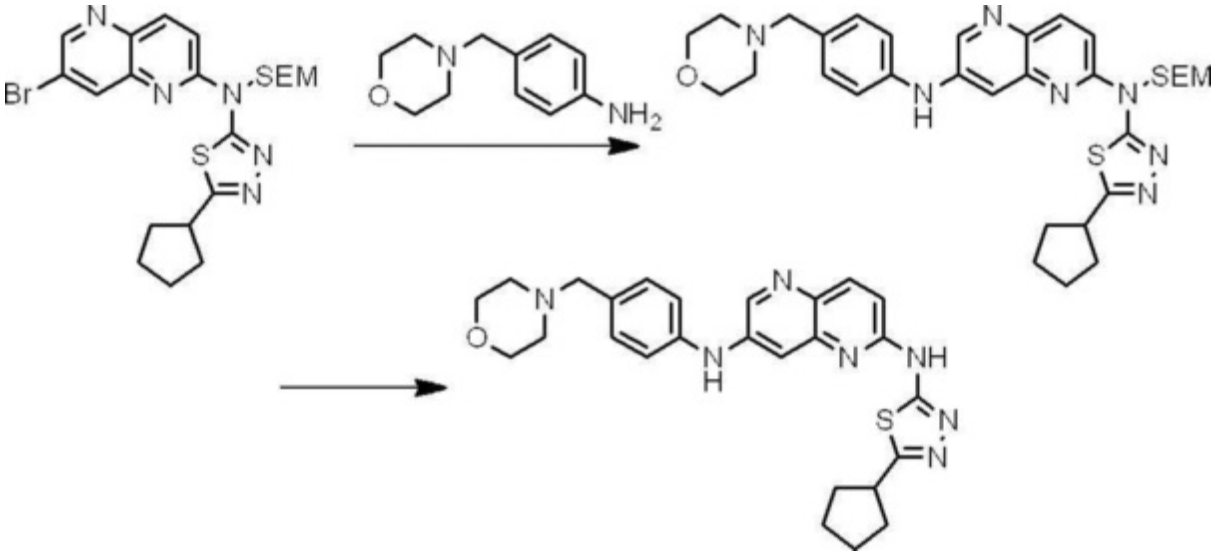
[0715] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(3-метоксифенил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,89 (1H, с), 8,91 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,11 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,29 (1H, т, J=8,1 Гц), 7,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,84 (2H,дт, J=12,1,3,4 Гц), 6,61 (1H, дд, J=8,1,2,1 Гц), 3,78 (3H, с), 3,54-3,42 (1H, м), 2,17-2,08 (2H, м), 1,86-1,66 (6H, м).

MS m/z (M+H): 419.

[0716] <Пример 0221>

<0221-1>



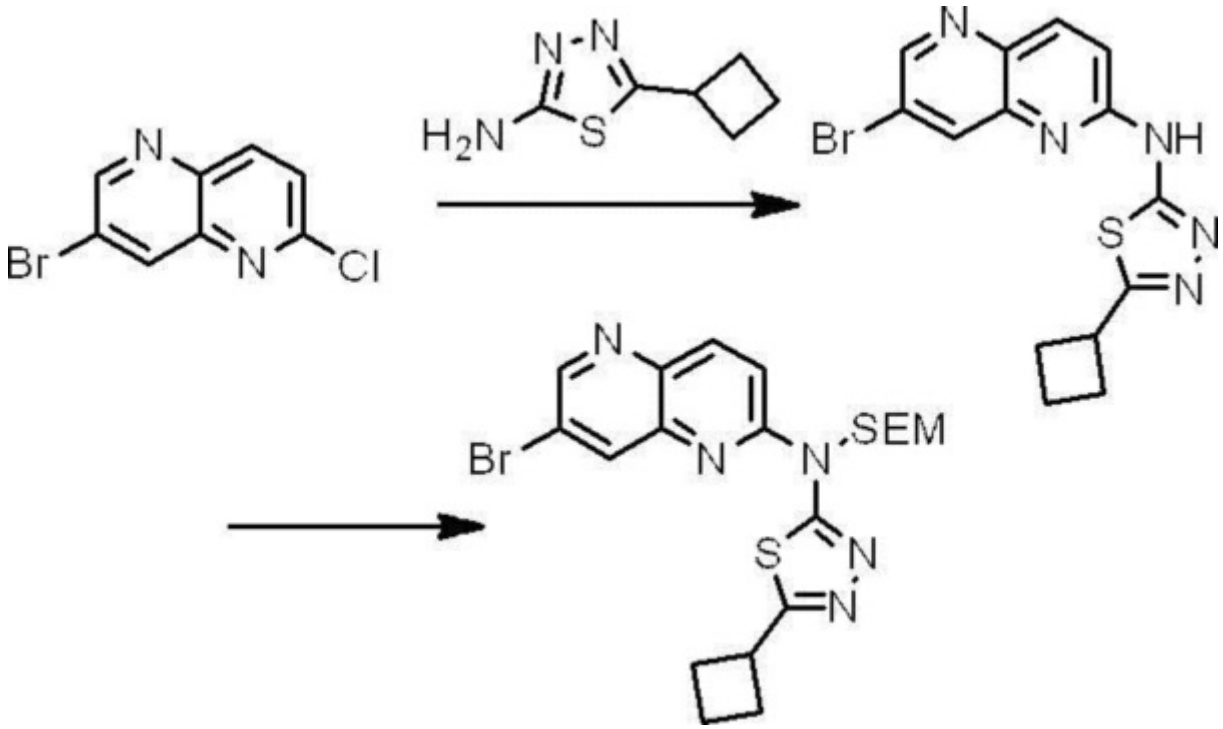
[0717] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(4-(морфолинометил)фенил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,87 (1H, с), 8,87 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,56 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,31 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,23 (2H, д, J=8,6 Гц), 7,17 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,61-3,56 (4H, м), 3,49-3,41 (3H, м), 2,40-2,35 (4H, м), 2,15-2,08 (2H, м), 1,84-1,64 (6H, м).

MS m/z (M+H): 488.

[0718] <Пример 0222>

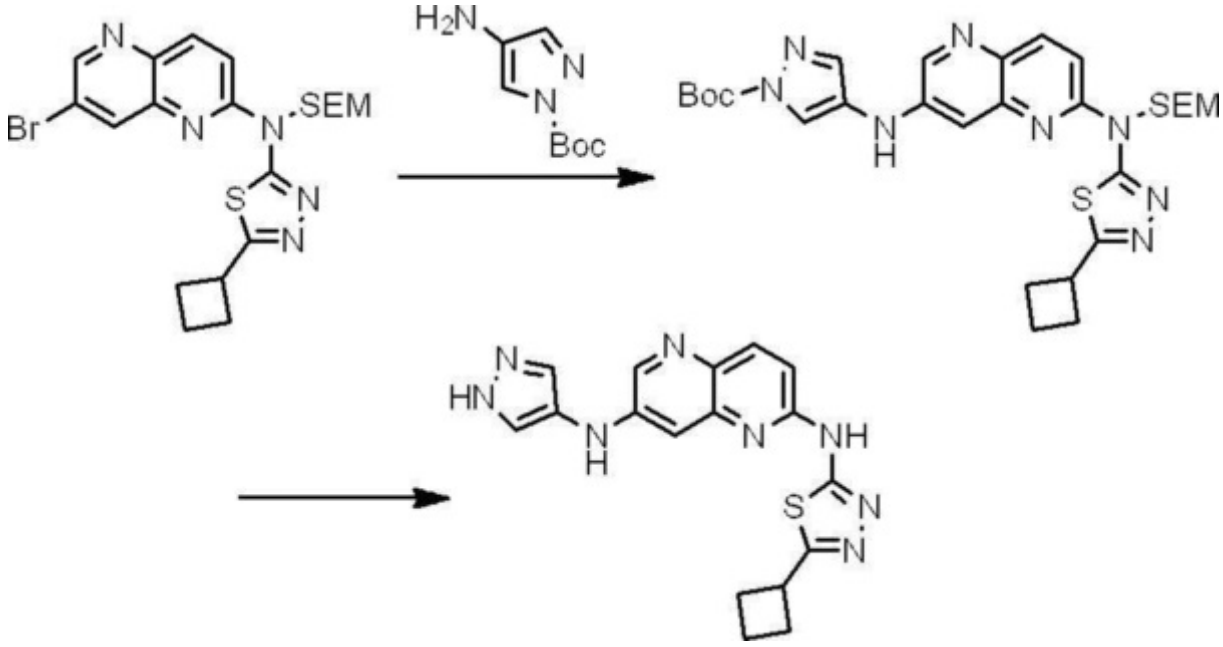
<0222-1>



[0719] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклобутил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0175-2.

MS m/z (M+H): 492,494.

[0720] <0222-2>



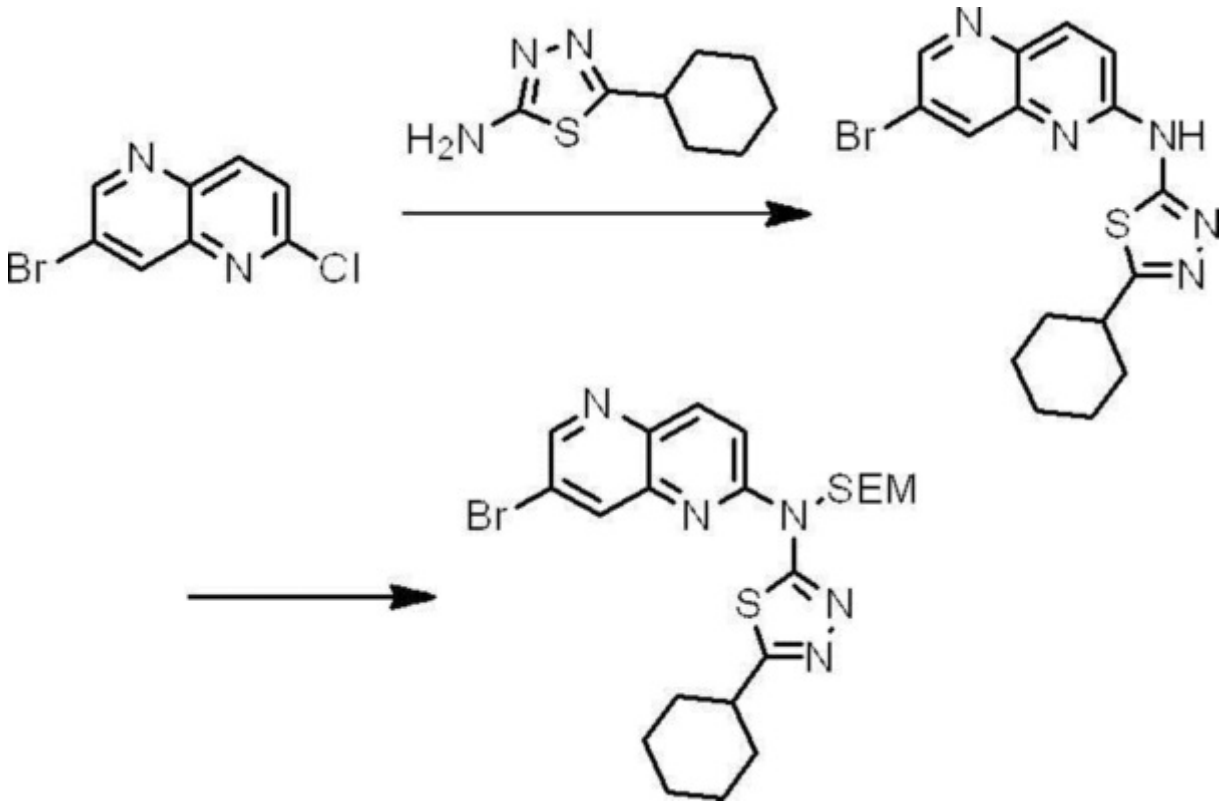
[0721] N^2-(5-циклобутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,30 (1H, с), 11,85 (1H, с), 9,28 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,32 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,09 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,69 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,95 (1H, т, J=2,1 Гц), 4,04-3,87 (1H, м), 2,45-2,27 (4H, м), 2,16-1,90 (2H, м).

MS m/z (M+H): 365.

[0722] <Пример 0223>

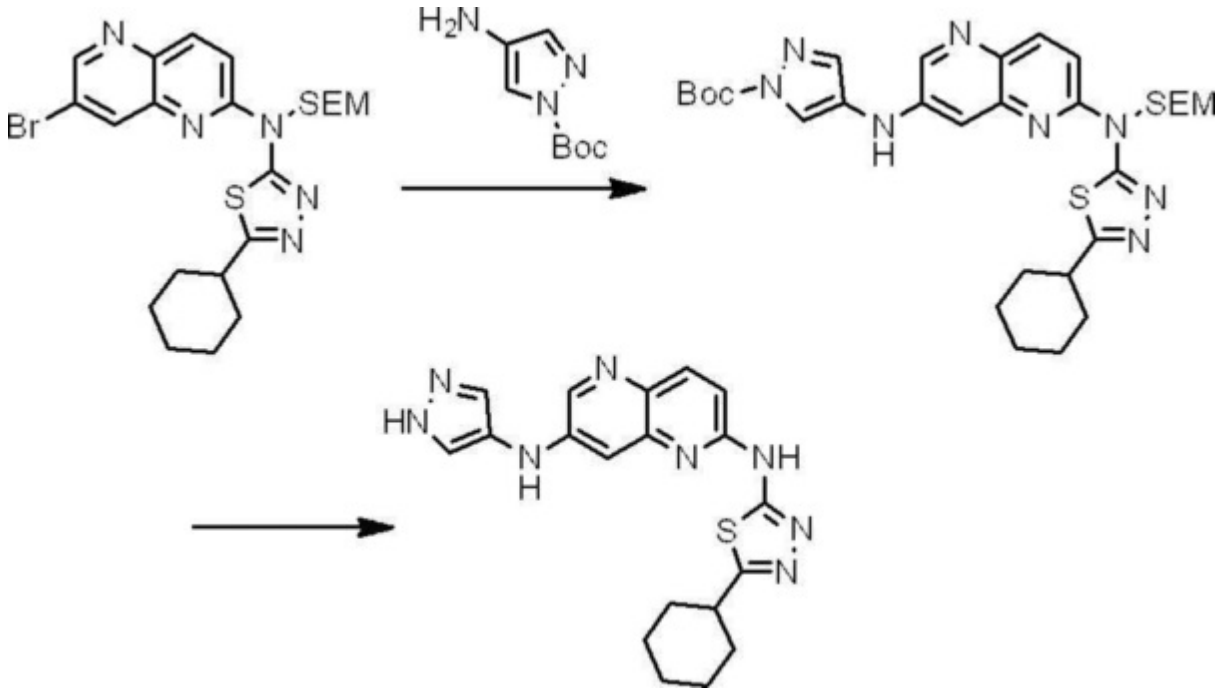
<0223-1>



[0723] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклогексил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0175-2.

MS m/z (M+H): 520,522.

[0724] <0223-2>



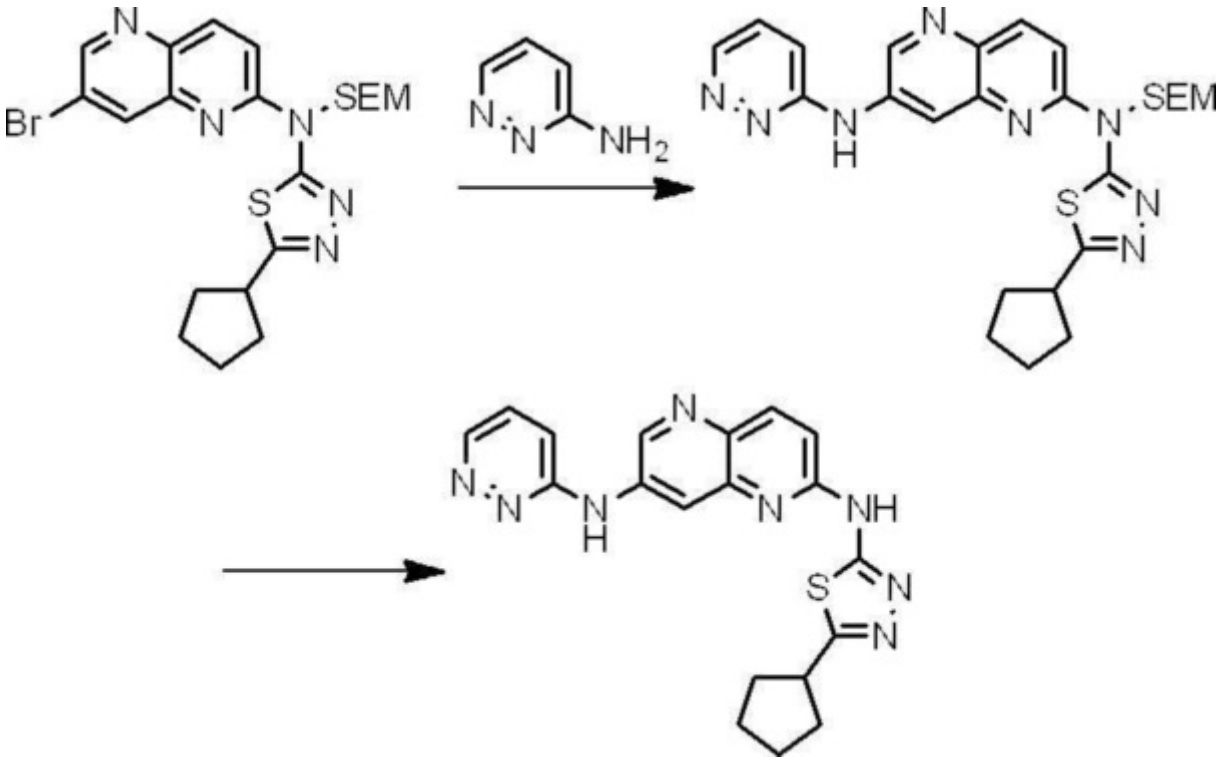
[0725] N^2-(5-циклогексил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-((1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,29 (1H, с), 11,83 (1H, с), 9,27 (1H, с), 8,62 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,08 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,69 (1H, т, J=2,0 Гц), 7,15 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,94 (1H, т, J=2,3 Гц), 3,11-3,03 (1H, м), 2,16-2,04 (2H, м), 1,84-1,27(8H, м).

MS m/z (M+H): 393.

[0726] <Пример 0224>

<0224-1>



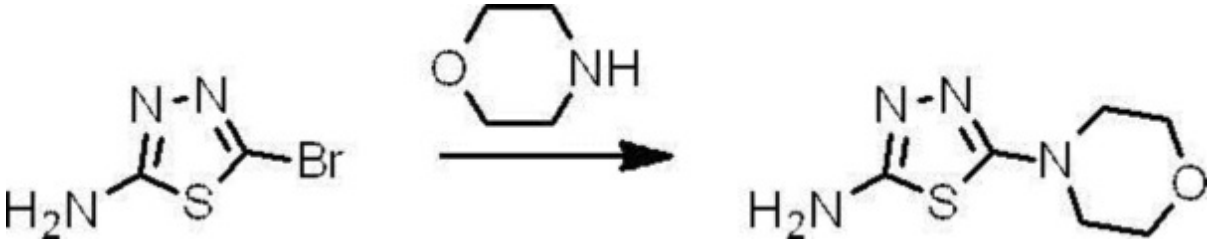
[0727] N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,70 (1H, с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,49 (1H, с), 8,29 (1H, д, J= 1,7 Гц), 8,19 (2H, дд, J=4,8,4,1 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,92 (3H, с), 3,80-3,76 (4H, м), 3,48-3,42 (4H, м).

MS m/z (M+H): 391.

[0728] <Пример 0225>

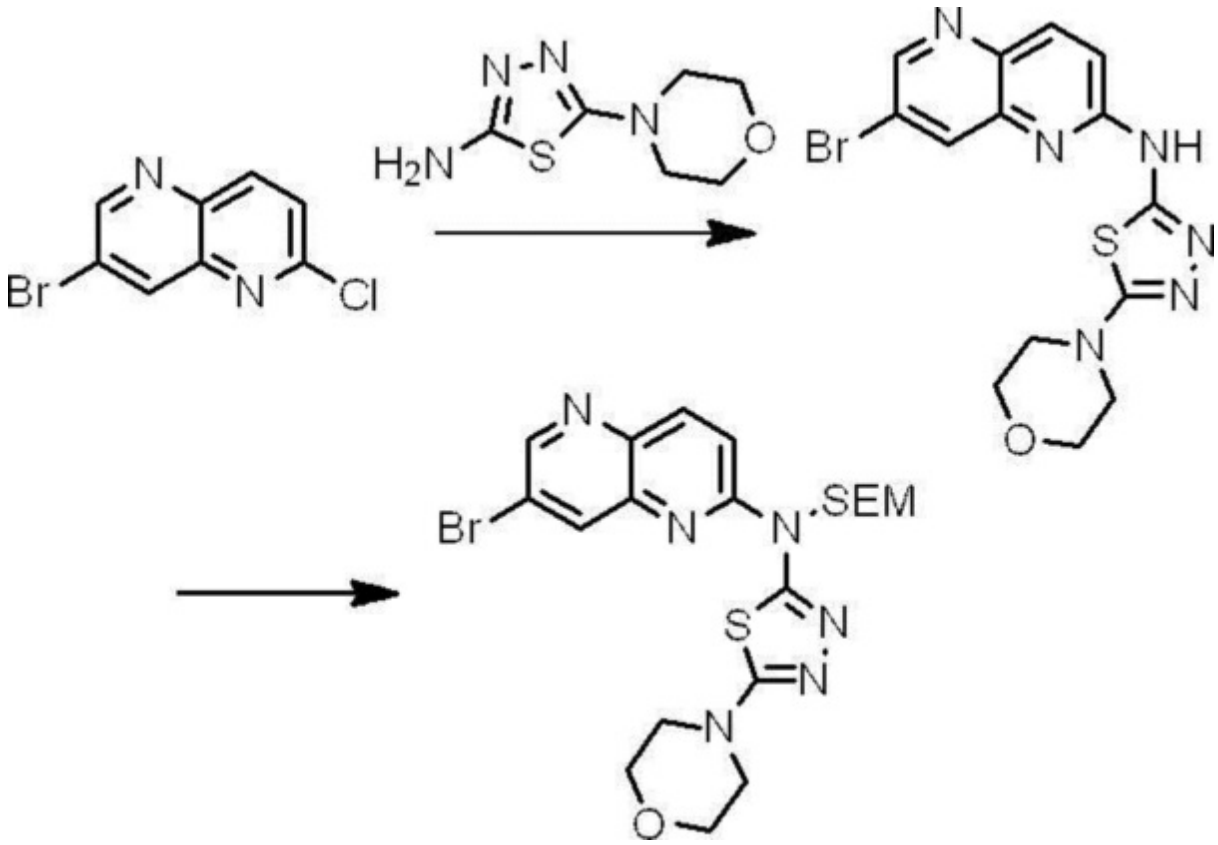
<0225-1>



[0729] 5-Морфолино-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали так же, как описано в примере 0173-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 6,52 (2H, с), 3,67 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,20 (4H, т, J=4,8 Гц).

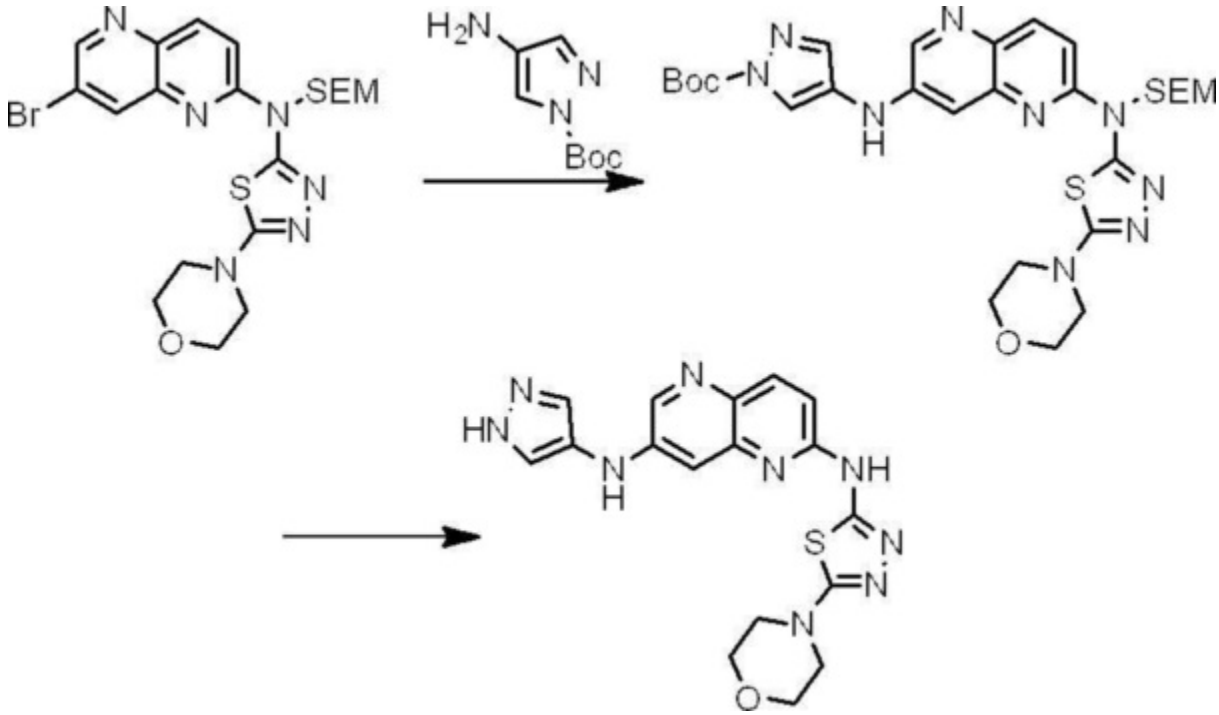
[0730] <0225-2>



[0731] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-морфолино-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0175-2.

MS m/z (M+H): 523,525.

[0732] <0225-3>



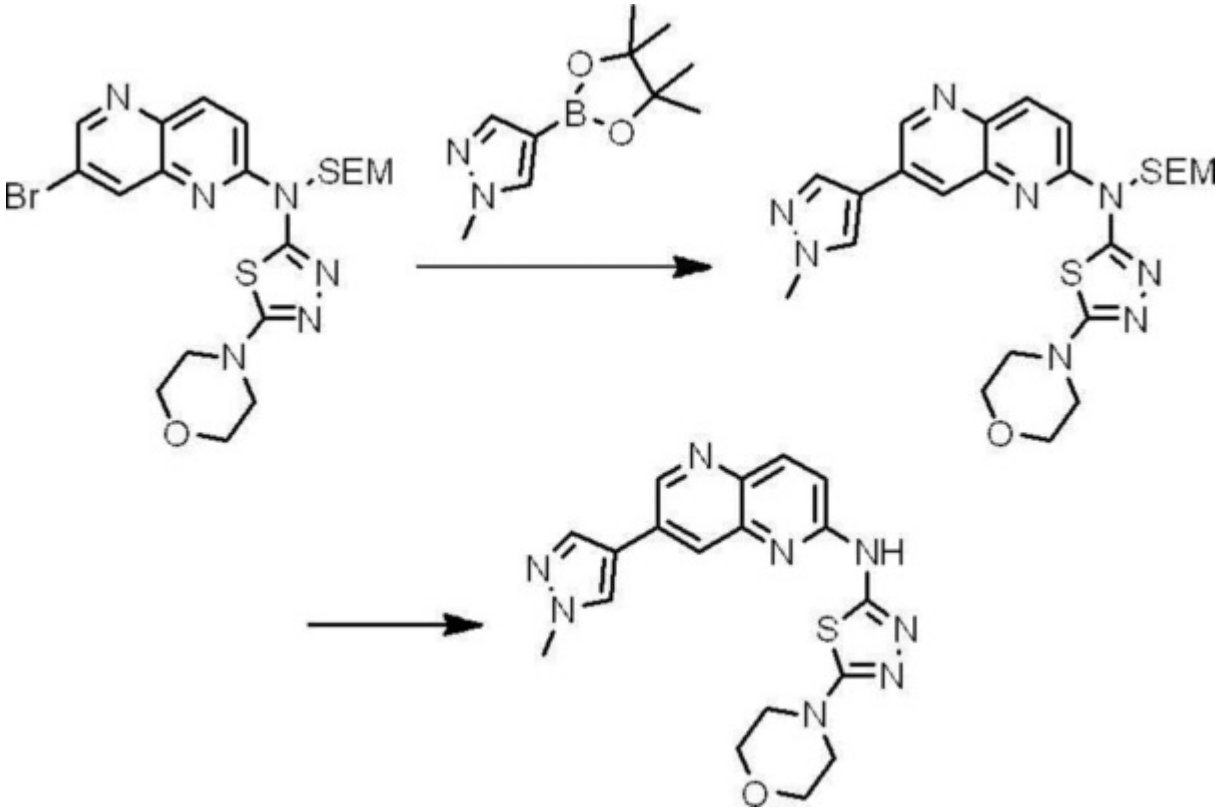
[0733] N^2-(5-морфолино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0175-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,25 (1H, с), 11,48 (1H, с), 9,22 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,22 (1H, с), 8,03 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,67 (1H, с), 7,07 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,94 (1H, с), 3,79-3,75 (4H, м), 3,43-3,39 (4H, м).

MS m/z (M+H): 396.

[0734] <Пример 0226>

<0226-1>



[0735] 1-Метилпиразол-4-бороновую кислоту пинаколового эфира (10 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и 2 моль/л водного раствора карбоната натрия (50 мкл) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-морфолино-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 130°C в течение 0,5 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-морфолино-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к полученному N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-морфолино-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину, затем оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-морфолино-1,3,4-тиадиазол-2-амин (9 мг) в виде желтого твердого вещества.

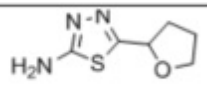
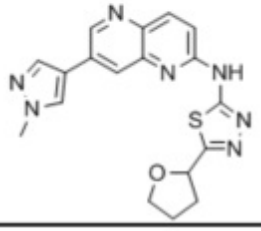
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,70 (1H, с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,49 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=

1,7 Гц), 8,19 (2H, дд, J=4,8,4,1 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,92 (3H, с), 3,80-3,76 (4H, м), 3,48-3,42 (4H, м).

MS m/z (M+H): 395.

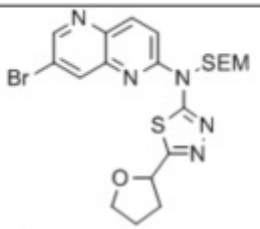
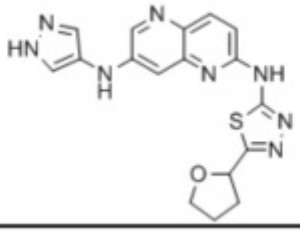
[0736] <Пример 0227>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0198-1 и 0001-5.

Пример No		
0227-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 7.13(2H,s),5.03-4.95(1H,m),3.88-3.73(2H,m),2.32-2.21(1H,m),2.06-1.87(3H,m).
0227 0227-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.12(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.54(1H,d,J=4.0Hz),8.31(1H,d,J=2.0Hz),8.26(1H,d,J=9.2Hz),8.23(1H,d,J=0.7Hz),7.41(1H,d,J=8.9Hz),5.24(1H,dd,J=7.1,6.1Hz),4.06-3.98(1H,m),3.92(3H,s),3.90-3.85(1H,m),2.43-2.34(1H,m),2.26-2.17(1H,m),2.07-1.99(2H,m). MSm/z(M+H):380.

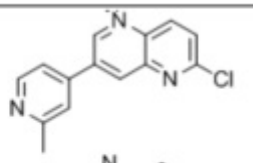
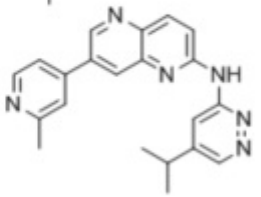
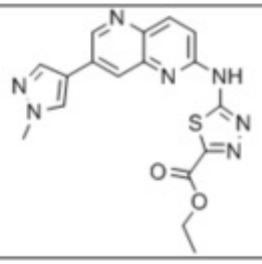
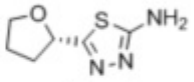
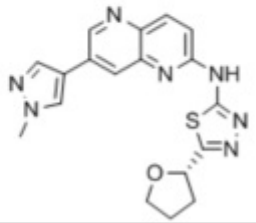
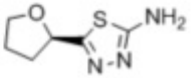
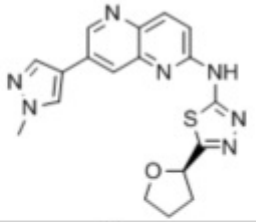
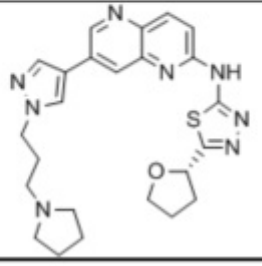
[0737] <Пример 0228>

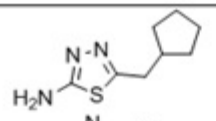
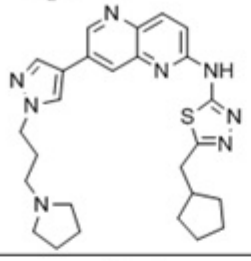
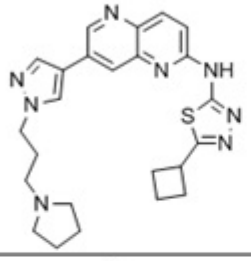
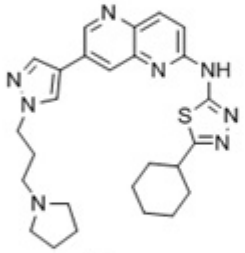
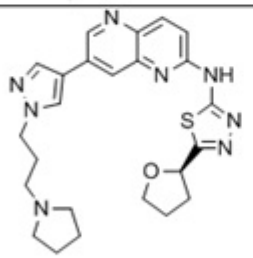
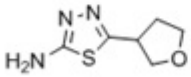
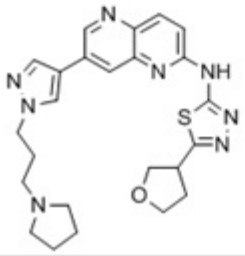
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0175-2 и 0175-3.

Пример No		
0228-1		MSm/z(M+H):508,510.
0228 0228-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.35(1H,s),11.93(1H,s),9.32(1H,s),8.62(1H,d,J=2.3Hz),8.37(1H,s),8.10(1H,d,J=8.9Hz),7.69(1H,d,J=2.0Hz),7.16(1H,d,J=8.9Hz),5.94(1H,s),5.24(1H,dd,J=7.3,5.9Hz),4.05-3.84(2H,m),2.43-2.17(2H,m),2.05-1.96(2H,m). MSm/z(M+H):381.

[0738] <Примеры 0229-0238>

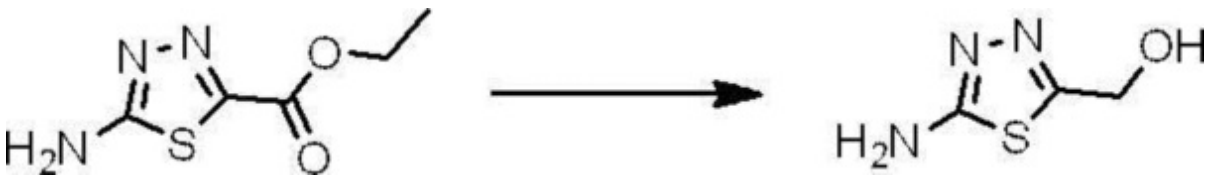
Пример 0198-1. Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5

Пример No			
0229	0229-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.48(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.62(1H,d,J=5.3Hz),8.56(1H,d,J=8.6Hz),7.96-7.87(2H,m),7.82(1H,d,J=5.3Hz),2.59(3H,s).
	0229-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.83(1H,s),9.14(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,d,J=1.3Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),8.61(1H,d,J=5.3Hz),8.48(1H,d,J=2.0Hz),8.32(1H,d,J=9.2Hz),7.87-7.78(2H,m), 7.76(1H,d,J=5.3Hz),3.13-2.98(1H,m), 2.60(3H,s),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):357.
0230	0230-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.76(1H,s),9.13(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.39(1H,d,J=1.7Hz),8.34(1H,d,J=8.9Hz),8.25(1H,s),7.48(1H,d,J=8.9Hz),4.45(2H,q,J=7.0Hz),3.93(3H,s),1.39(3H,t,J=7.1Hz). MSm/z(M+H):382.
0231	0231-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 7.13(2H,s),5.02-4.95(1H,m),3.88-3.73(2H,m),2.31-2.20(1H,m),2.04-1.89(3H,m).
	0231-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.13(1H,s),9.06(1H,d,J=2.3Hz),8.55(1H,s),8.31(1H,d,J=1.7Hz),8.27(1H,d,J=9.2Hz),8.23(1H,d,J=0.7Hz),7.41(1H,d,J=9.2Hz),5.24(1H,dd,J=7.3,5.9Hz),4.06-3.85(5H,m),2.45-2.34(1H,m),2.28-2.14(1H,m), 2.07-1.98(2H,m). MSm/z(M+H):380.
0232	0232-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 7.13(2H,s),5.02-4.95(1H,m),3.88-3.73(2H,m),2.29-2.21(1H,m),2.06-1.88(3H,m).
	0232-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.12(1H,s),9.07(1H,d,J=2.0Hz),8.55(1H,s),8.30(1H,d,J=1.7Hz),8.25(1H,d,J=8.9Hz),8.23(1H,s),7.40(1H,d,J=8.9Hz),5.24(1H,dd,J=7.1,6.1Hz),4.05-3.85(5H,m),2.45-2.34(1H,m),2.28-2.15(1H,m),2.07-1.96(2H,m). MSm/z(M+H):380.
0233	0233-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.14(1H,s),9.07(1H,d,J=2.3Hz),8.59(1H,s),8.32-8.21(3H,m),7.39(1H,d,J=9.2Hz),5.23(1H,dd,J=7.1,6.1Hz),4.21(2H,t,J=7.1Hz),4.05-3.84(2H,m),2.46-2.36(7H,m),2.27-2.14(1H,m),2.09-1.96(4H,m),1.74-1.64(4H,m). MSm/z(M+H):477.

	0234-1		MSm/z(M+H):184.
0234	0234-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.05(1H,s),9.07(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.31(1H,d,J=1.7Hz),8.26(1H,s),8.22(1H,d,J=2.0Hz),7.39(1H,d,J=8.9Hz),4.21(2H,t,J=7.1Hz),3.00(2H,d,J=7.6Hz),2.45-2.37(5H,m),2.36-2.26(1H,m),2.07-1.96(2H,m),1.86-1.49(10H,m),1.35-1.21(3H,m). MSm/z(M+H):489.
0235	0235-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.02(1H,s),9.03(1H,d,J=1.7Hz),8.56(1H,s),8.29(1H,s),8.21(1H,s),8.18(1H,d,J=8.9Hz),7.34(1H,d,J=8.9Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.96-3.85(1H,m),2.46-2.19(10H,m),2.16-1.91(4H,m),1.71-1.67(4H,m). MSm/z(M+H):461.
0236	0236-1		1H-NMR(DMSO-d6)δ: 12.05(1H,s),9.02(1H,d,J=1.7Hz),8.56(1H,s),8.32-8.16(3H,m),7.33(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=7.1Hz),3.09-3.01(1H,m),2.44-2.38(6H,m),2.12-1.23(16H,m). MSm/z(M+H):489.
0237	0237-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.13(1H,s),9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.60(1H,s),8.32(1H,d,J=1.7Hz),8.27(1H,d,J=9.6Hz),8.24(1H,s),7.41(1H,d,J=8.9Hz),5.24(1H,dd,J=7.3,5.9Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),4.05-3.85(2H,m),2.44-2.15(8H,m),2.07-1.87(4H,m),1.69(4H,s). MSm/z(M+H):477.
	0238-1		MSm/z(M+H):172.
0238	0238-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.13(1H,s),9.09(1H,d,J=2.3Hz),8.57(1H,s),8.33(1H,d,J=1.7Hz),8.26(1H,d,J=9.2Hz),8.23(1H,s),7.40(1H,d,J=8.9Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),4.15-4.08(1H,m),4.02-3.82(4H,m),2.46-2.39(6H,m),2.35-2.19(2H,m),2.07-1.98(2H,m),1.74-1.66(4H,m). MSm/z(M+H):477.

[0739] <Пример 0239>

<0239-1>

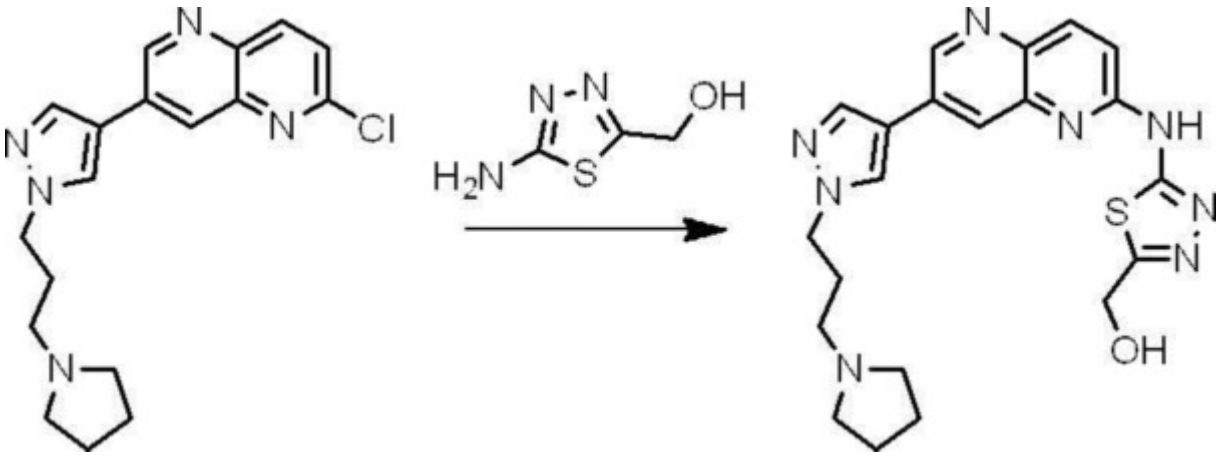


[0740] Раствор этил 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксилата (340 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) охлаждали при помощи льда, и к нему по каплям добавляли алюмогидрид лития (10% раствор тетрагидрофурана, около 2,5 моль/л, 1 мл), а затем

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали при помощи льда, к ней добавляли этилацетат (2 мл), а затем перемешивали в течение 15 минут при охлаждении на льду, и к ней добавляли метанол (1 мл), а затем перемешивали в течение 5 минут при охлаждении на льду. К реакционной смеси добавляли водный раствор безводного сульфата натрия (безводный сульфат натрия: 100 мг, вода: 2 мл), затем нейтрализовали 2 моль/л хлористоводородной кислотой. Твердое вещество разделяли фильтрацией, к нему добавляли этилацетат, и проводили жидкостно-жидкостное разделение. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, (5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанол (75 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,07 (2H, с), 5,74 (1H, т, J=6,1 Гц), 4,55 (2H, д, J=5,9 Гц).

[0741] <0239-2>



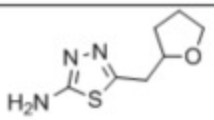
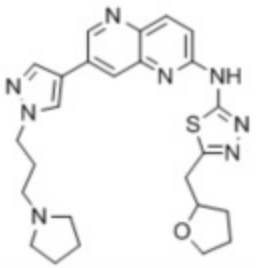
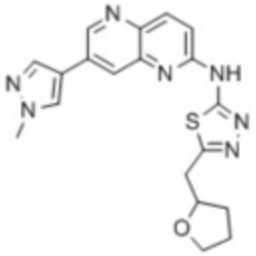
[0742] (5-((7-(1-(3-(Пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метанол получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,09 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,60 (1H, с), 8,32-8,25 (2H, м), 8,23 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,98 (1H, т, J=5,8 Гц), 4,82 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,47-2,40 (6H, м), 2,09-1,99 (2H, м), 1,70 (4H,с).

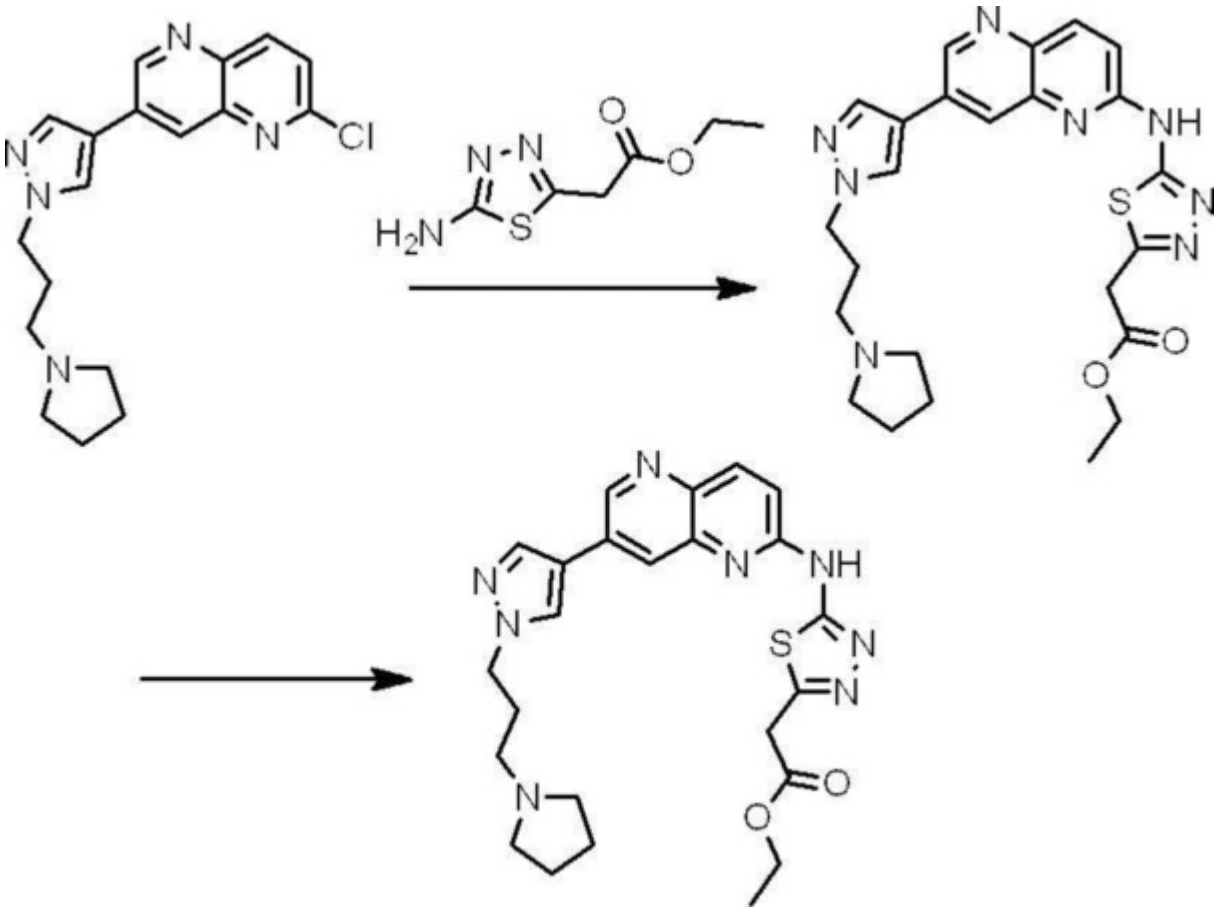
MS m/z (M+H): 437.

[0743] <Примеры 0240 и 0241>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0198-1, 0001-4 и 0001-5.

Пример No			
	0240-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 6.98(2H,s),4.06-3.97(1H,m),3.80-3.73(1H,m),3.67-3.60(1H,m),3.04-2.89(2H,m),2.01-1.89(1H,m),1.85-1.76(2H,m),1.55-1.43(1H,m).
0240	0240-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.06(1H,s),9.01(1H,s),8.55(1H,s),8.19(3H,t,J=9.6Hz),7.33(1H,d,J=8.9Hz),4.23-4.15(3H,m),3.88-3.80(1H,m),3.71-3.63(1H,m),3.19-3.15(2H,m),2.45-2.37(6H,m),2.06-1.96(2H,m),1.89-1.80(2H,m),1.70-1.54(6H,m). MSm/z(M+H):491.
0241	0241-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.04(1H,s),9.07(1H,d,J=2.3Hz),8.52(1H,s),8.29-8.23(2H,m),8.20(1H,s),7.40(1H,d,J=9.2Hz),4.24-4.15(1H,m),3.93(3H,s),3.88-3.80(1H,m),3.72-3.65(1H,m),3.20(2H,t,J=5.8Hz),2.07-1.97(1H,m),1.90-1.80(2H,m),1.66-1.57(1H,m). MSm/z(M+H):394.

[0744] <Пример 0242>
<0242-1>



[0745] Этил (5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетат (15 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (10 мг), карбонат цезия (90 мг) и трис(дибензилиденацетон) дипалладий (0) (10 мг) добавляли к раствору 2-хлор-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)

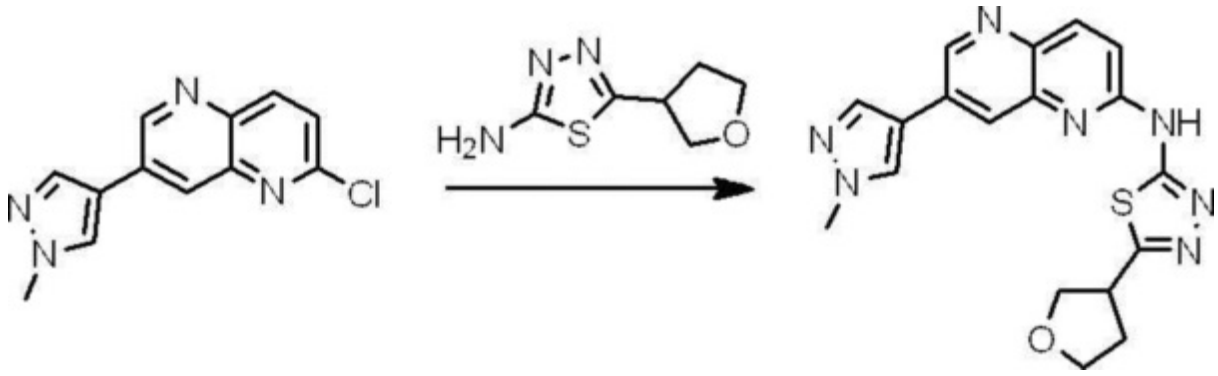
-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (25 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли смешанный растворитель хлороформ-метанол, и полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель) и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, этил (5-((7-(1-(3-(пирролидин-1-ил) пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетат (17 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,17 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,58 (1H, с), 8,32-8,26 (2H, м), 8,21 (1H, с), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,25-4,15 (4H, м), 3,71 (3H, с), 2,46-2,37 (6H, м), 2,06-1,96 (2H, м), 1,71-1,67 (4H, м).

MS m/z (M+H): 479.

[0746] <Пример 0243>

<0243-1>



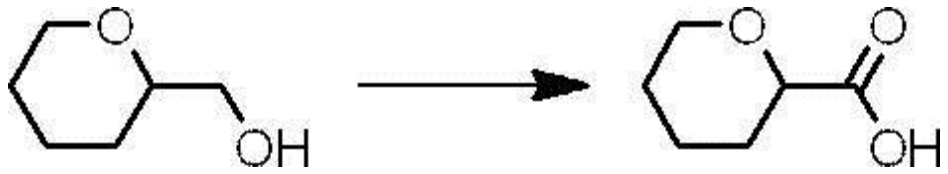
[0747] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,12 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,26 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,21 (1H, с), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,15-4,08 (1H, м), 4,02-3,82 (7H, м), 2,48-2,39 (1H, м), 2,31-2,19 (1H, м).

MS m/z (M+H): 380.

[0748] <Пример 0244>

<0244-1>

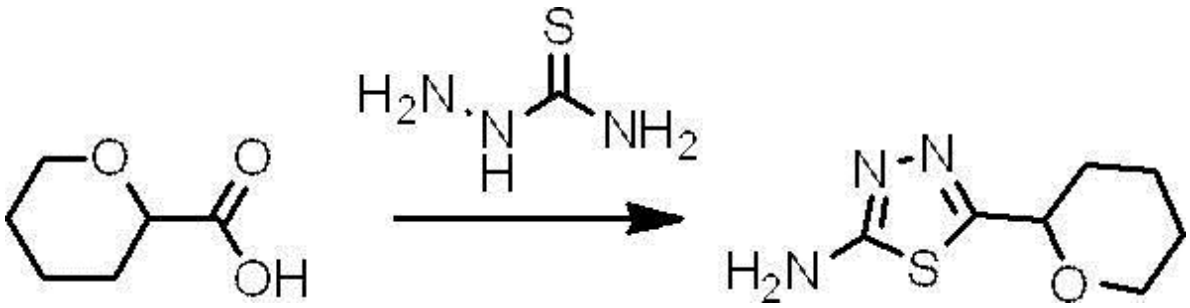


[0749] К тетрагидропиран-2-метанолу (1,16 г) добавляли 0,5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (20 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли перманганат калия (3,30 г), а затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. К смеси добавляли перманганат калия (1,58 г), а затем перемешивали при 90°C в течение 30 минут. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и к ней добавляли этилацетат. Затем водный слой собирали путем разделения, водный слой нейтрализовали путем добавления хлористоводородной кислоты при охлаждении на льду, и воду дистиллировали при

пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновую кислоту (150 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,16-4,08 (1H, м), 4,02-3,94 (1H, м), 3,60-3,42 (2H, м), 2,11-2,04 (1H, м), 1,97-1,90 (1H, м), 1,61-1,54 (3H, м).

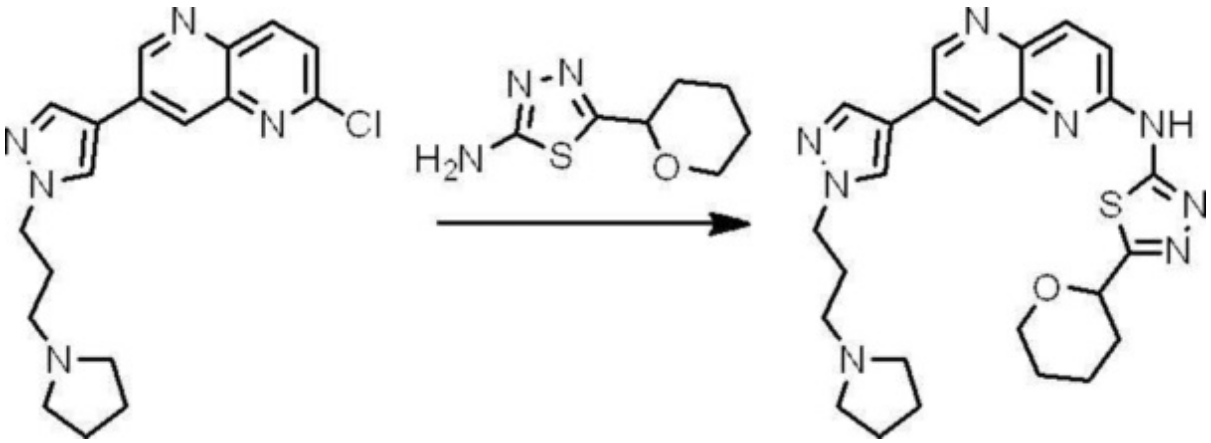
[0750] <0244-2>



[0751] 5-(Тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0198-1.

MS m/z (M+H): 186.

[0752] <0244-3>



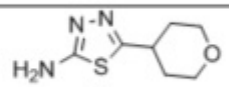
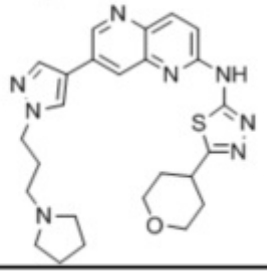
[0753] N-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,09 (1H, с), 9,02 (1H, с), 8,58 (1H, с), 8,29-8,15 (3H, м), 7,34 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,77 (1H, т, J=5,0 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,04 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,64 (1H, дд, J=14,4, 10,4 Гц), 2,40 (6H, т, J=7,1 Гц), 2,18-1,82 (4H, м), 1,81-1,55(8H, м).

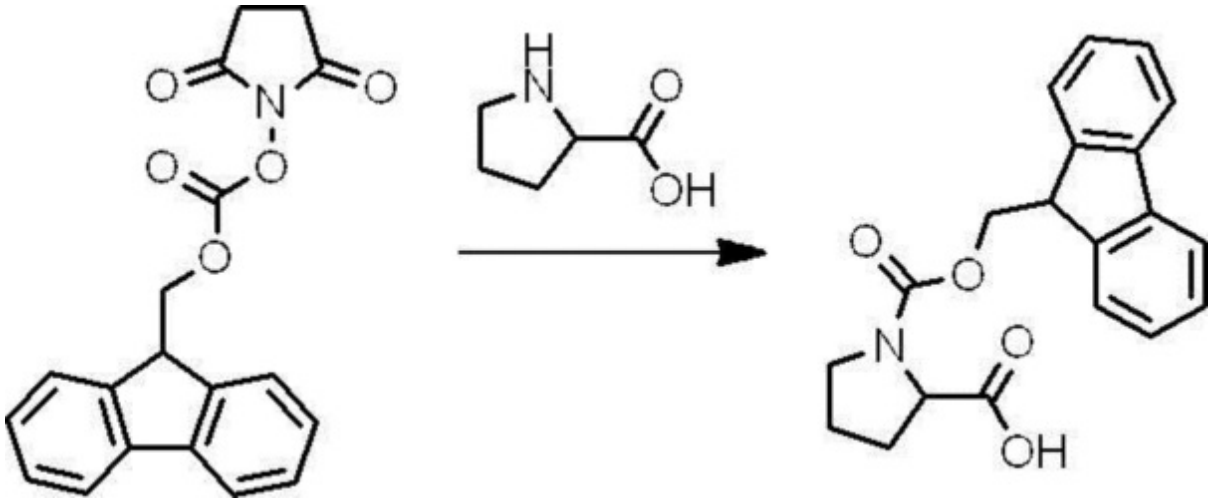
MS m/z (M+H): 491.

[0754] <Пример 0245>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0198-1, 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0245-1		MSm/z(M+H):186.
0245 0245-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.10(1H,s),9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.34(1H,d,J=1.3Hz),8.26(1H,d,J=9.6Hz),8.23(1H,s),7.40(1H,d,J=8.9Hz),4.22(2H,t,J=7.1Hz),4.01-3.93(2H,m),3.56-3.46(2H,m),3.43-3.37(1H,m),2.47-2.36(6H,m),2.08-1.98(4H,m),1.92-1.78(2H,m),1.74-1.65(4H,m). MSm/z(M+H):491.

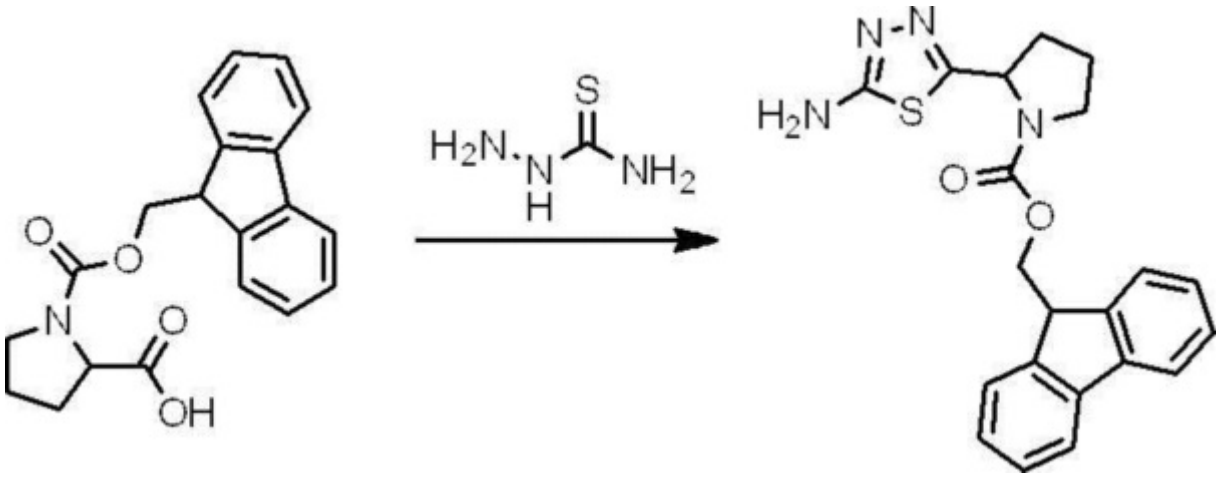
[0755] <Пример 0246>
<0246-1>



[0756] Воду (5 мл) добавляли к пирролидин-2-карбоновой кислоте (230 мг) и карбонату натрия (500 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли тетрагидрофурановый раствор (5 мл) (9-флуоренилметил)сукцинимидил карбоната (720 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат. Водный слой нейтрализовали путем добавления хлористоводородной кислоты, трижды экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту (620 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,62 (1H, с), 7,93-7,87 (2H, м), 7,70-7,62 (2H, м), 7,45-7,29 (4H, м), 4,35-4,27 (1H, м), 4,21-4,13 (2H, м), 3,47-3,36 (2H, м), 2,59 (1H, с), 2,40-2,11 (1H, м), 1,92-1,80 (3H, м).

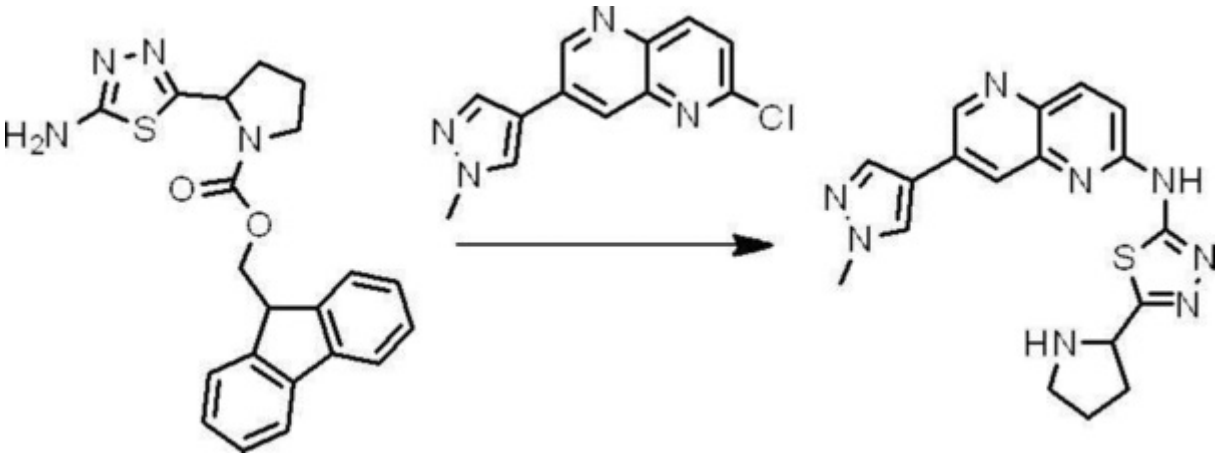
[0757] <0246-2>



[0758] Оксихлорид фосфора (5 мл) добавляли к 1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоте (505 мг) и тиосемикарбазиду (175 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и по каплям добавляли в воду. Полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия при охлаждении на льду, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, (9H-флуорен-9-ил)метил 2-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (238 мг).

MS m/z (M+H): 393.

[0759] <0246-3>



[0760] (9H-флуорен-9-ил)метил 2-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат (115 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (20 мг), карбонат цезия (150 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (20 мг) добавляли к раствору 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (75 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли хлороформ и метанол. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(пирролидин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (64 мг) в виде желтого твердого вещества.

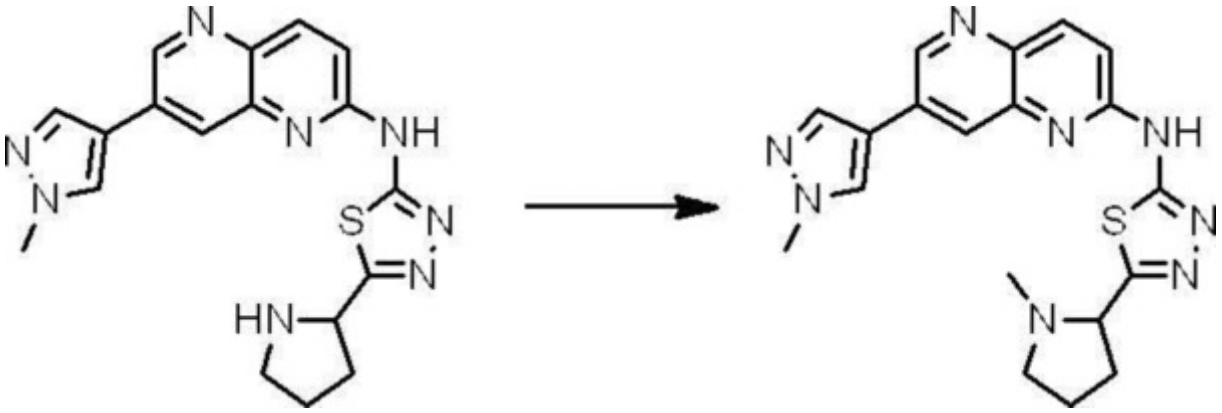
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,93 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,54 (1H, с), 8,23 (3H, дд, J=

8,3, 5,9 Гц), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,54-4,47 (1H, м), 3,92 (3H, с), 3,02-2,90 (2H, м), 2,28-2,13 (1H, м), 2,01-1,90 (1H, м), 1,86-1,72 (2H, м).

MS m/z (M+H): 379.

[0761] <Пример 0247>

<0247-1>



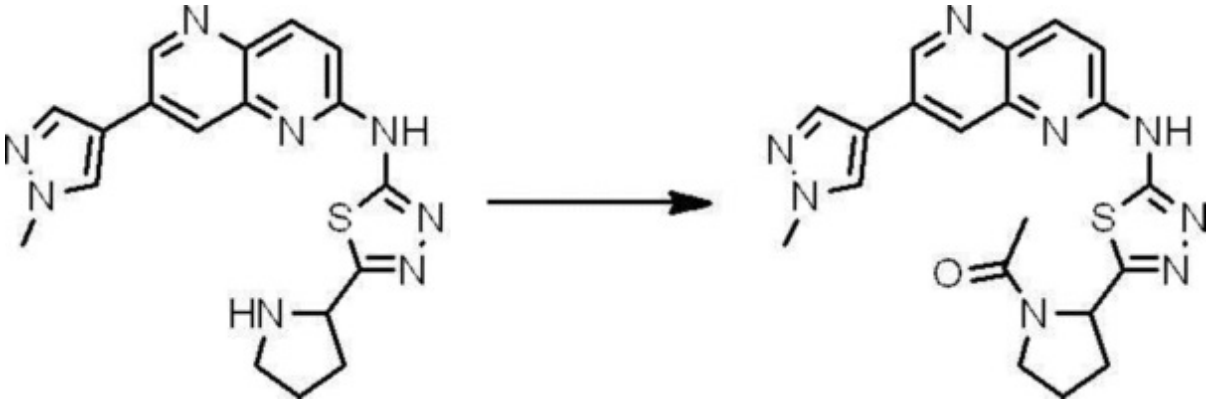
[0762] Раствор 20% формальдегида (10 мкл) и триацетоксиборгидрида натрия (10 мг) добавляли к раствору N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(пирролидин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (17 мг) в метаноле (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К ним добавляли раствор 20% формальдегида (10 мкл) и триацетоксиборгидрид натрия (5 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(1-метилпирролидин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (5 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, с), 8,25 (3H, т, J=5,8 Гц), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,93 (3H, с), 3,67 (1H, т, J=7,6 Гц), 2,38-2,25(5H, м), 1,99-1,81 (4H, м).

MS m/z (M+H): 393.

[0763] <Пример 0248>

<0248-1>



[0764] Пиридин (40 мкл) и ацетилхлорид (7 мкл) добавляли к раствору N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(пирролидин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (15 мг) в дихлорметане (3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в

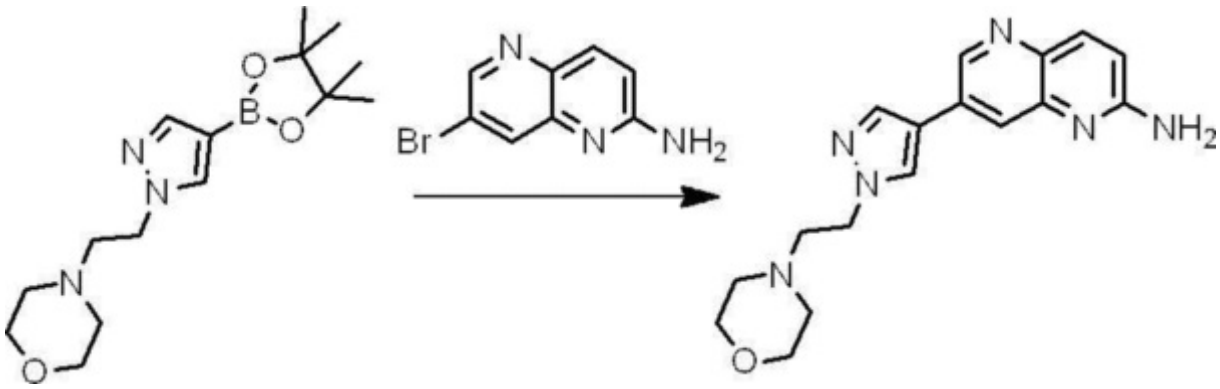
течение 5 минут. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(2-(5-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил) этанол (10 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,11 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,26-8,19 (3H, м), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,50-5,31 (1H, м), 3,93 (3H, с), 3,78-3,46 (2H, м), 2,32-1,95(7H, м).

MS m/z (M+H): 421.

[0765] <Пример 0249>

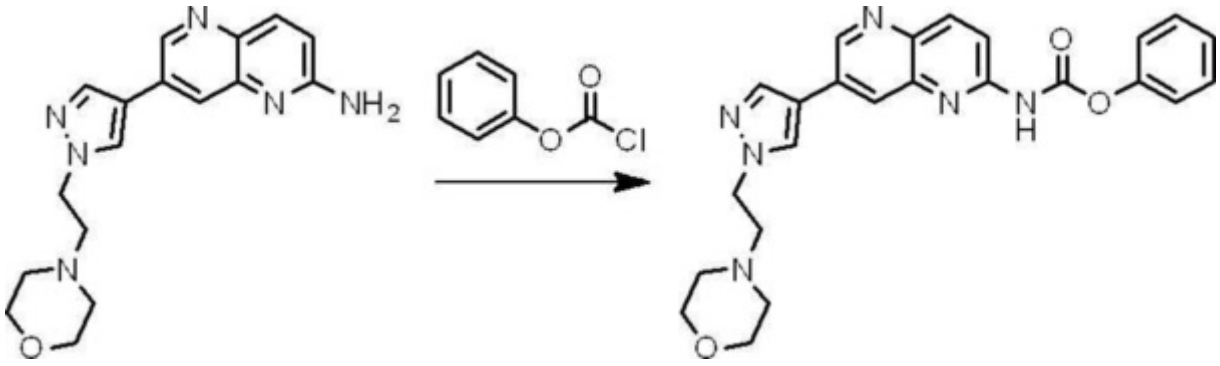
<0249-1>



[0766] Смесь 7-бром-1,5-нафтиридин-2-амина (50 мг), карбонат натрия (47 мг), 1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-бороновой кислоты пинаколового эфира (137 мг), бис (три-трет-бутилфосфин)палладия (0) (11 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 140°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (49 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,78 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,41 (1H, с), 8,08 (1H, с), 7,89 (2H, дд, J=7,1,5,8 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,65 (2H, с), 4,27 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,59-3,51 (4H, м), 2,75 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,43 (4H, т, J=4,5 Гц).

[0767] <0249-2>

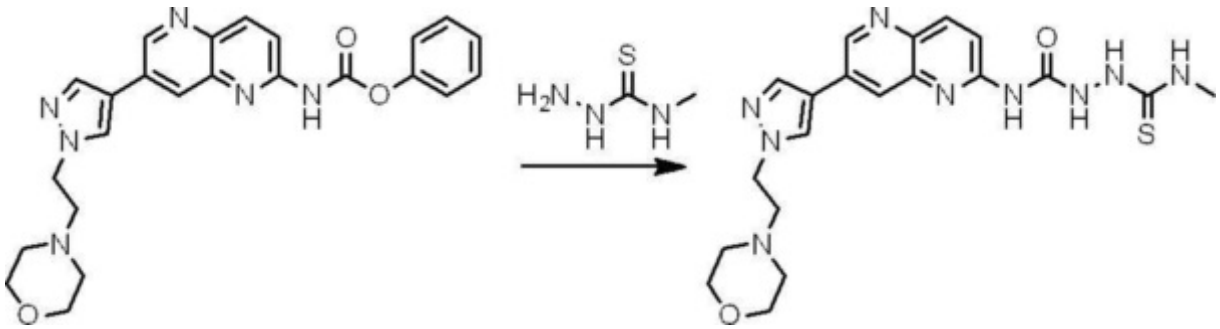


[0768] Фенил хлоркарбонат (60 мкл) добавляли к раствору 7-(1-(2-морфолиноэтил) -1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (168 мг) в пиридине (10 мл), и кусочки, похожие на конфеты, растворяли с использованием аппарата для ультразвуковой очистки. Реакционную жидкость перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и к ней добавляли фенил хлоркарбонат (20 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем

(хлороформ-метанол), получая, таким образом, фенил (7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат (84 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,21 (1H, с), 9,18 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, с), 8,38 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,27 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,23-8,18 (2H, м), 7,49-7,42 (2H, м), 7,33-7,25 (3H, м), 4,30 (2H, т, J=6,4 Гц), 3,56 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,78 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,44 (4H, т, J=4,5 Гц).

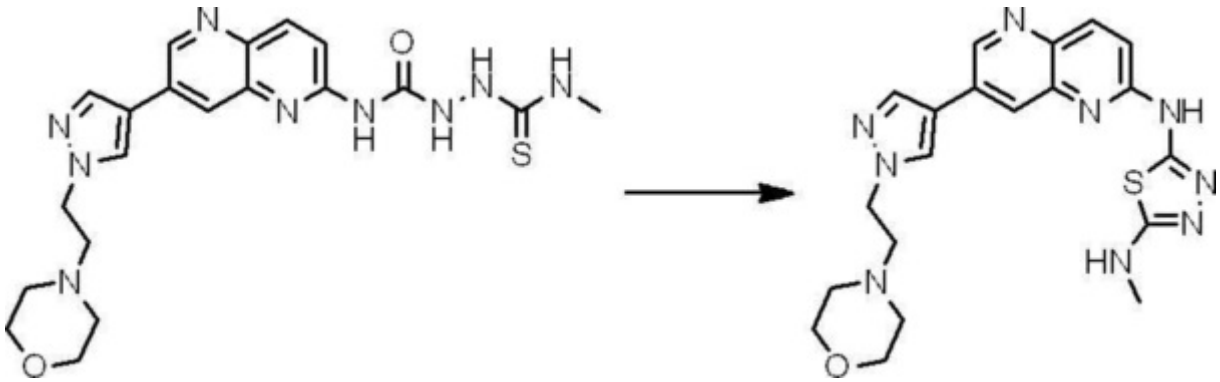
[0769] <0249-3>



[0770] К раствору 4-метилтиосемикарбазида (7 мг) добавляли фенил (7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамат (20 мг) в 1,4-диоксане (1,2 мл), а затем перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали этилацетатом, получая, таким образом, 2-(метилкарбамотиоил)-N-(7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)гидразинкарбоксамид (20 мг).

MS m/z (M+H): 456.

[0771] <0249-4>



[0772] Оксихлорид фосфора (500 мкл) добавляли к 2-(метилкарбамотиоил)-N-(7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)гидразинкарбоксамиду (7 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и по каплям добавляли в воду. Полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия при охлаждении на льду, и к нему добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-метил-N^5-(7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (1,4 мг) в виде желтого твердого вещества.

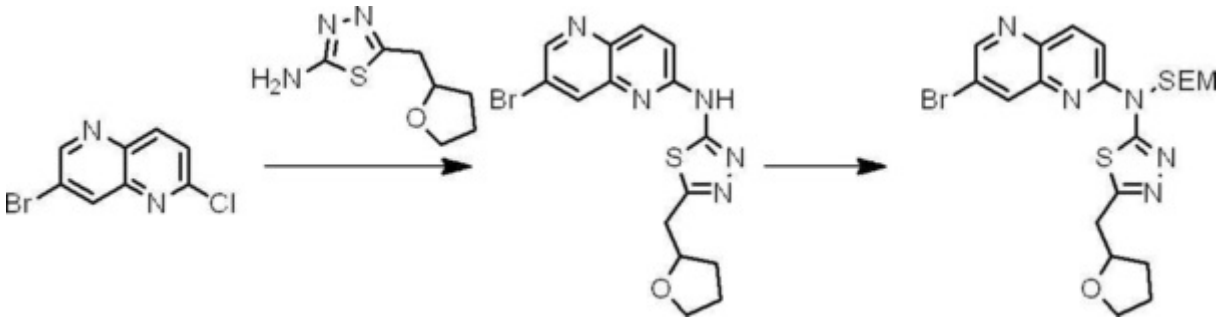
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,52 (1H, с), 8,97 (1H, с), 8,51 (1H, с), 8,11 (3H, т, J=7,3 Гц), 7,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,06 (1H, с), 4,29 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,56 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,87 (3H, д, J=

4,6 Гц), 2,78 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,44 (4H, т, J=4,5 Гц).

MS m/z (M+H): 438.

[0773] <Пример 0250>

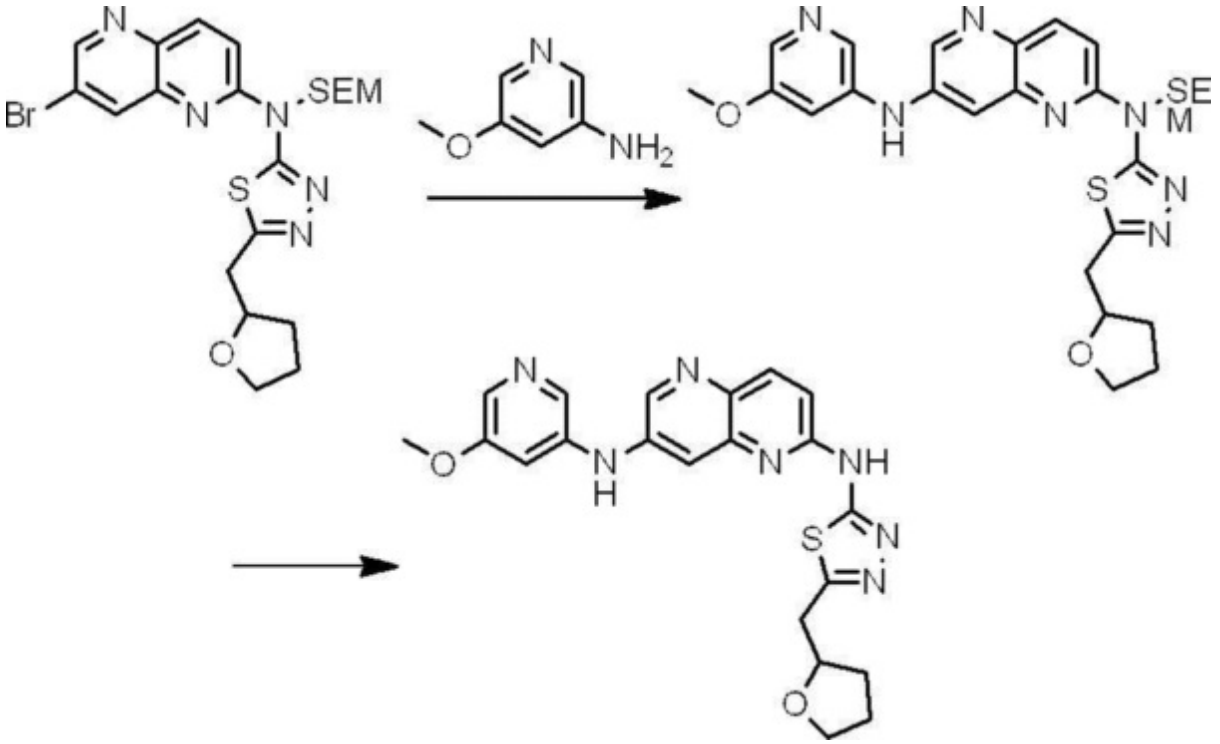
<0250-1>



[0774] N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-N-((2-(триметилсилил)метокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0175-2.

MS m/z (M+H): 522,524.

[0775] <0250-2>



[0776] 3-Амино-5-метоксипиридин (14 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (5 мг), карбонат цезия (45 мг) и трис(дибензилиденацетон) дипалладий (0) (5 мг) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-N-((2-(триметилсилил)метокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (58 мг) в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N^7-(5-метоксипиридин-3-ил)-N^2-(5-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин.

4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (2 мл) добавляли к полученному N^7-(5-метоксипиридин-3-ил)-N^2-(5-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-

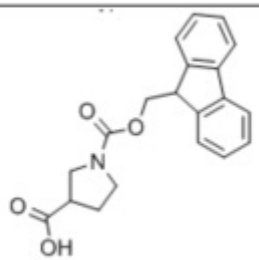
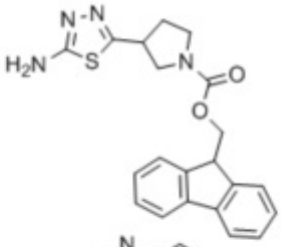
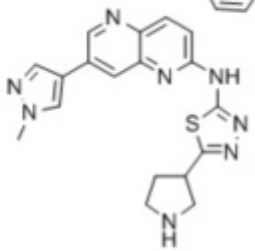
ил)-N^2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамину, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный продукт нейтрализовали водным раствором насыщенного гидрокарбоната натрия, и к нему добавляли раствор хлороформ-метанола. Органический слой собирали путем разделения, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, N^7-(5-метоксипиридин-3-ил)-N^2-(5-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (7 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,92 (1H, с), 11,92-1,49 (1H, м), 9,11 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,17-8,13 (2H, м), 7,98 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,64 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,27 (1H, т, J=2,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,18-4,10 (1H, м), 3,85 (3H, с), 3,84-3,78 (1H, м), 3,72-3,64 (1H, м), 3,22-3,13 (1H, м), 2,06-1,94 (1H, м), 1,90-1,78 (2H, м), 1,62-1,49 (1H, м).

MS m/z (M+H): 436.

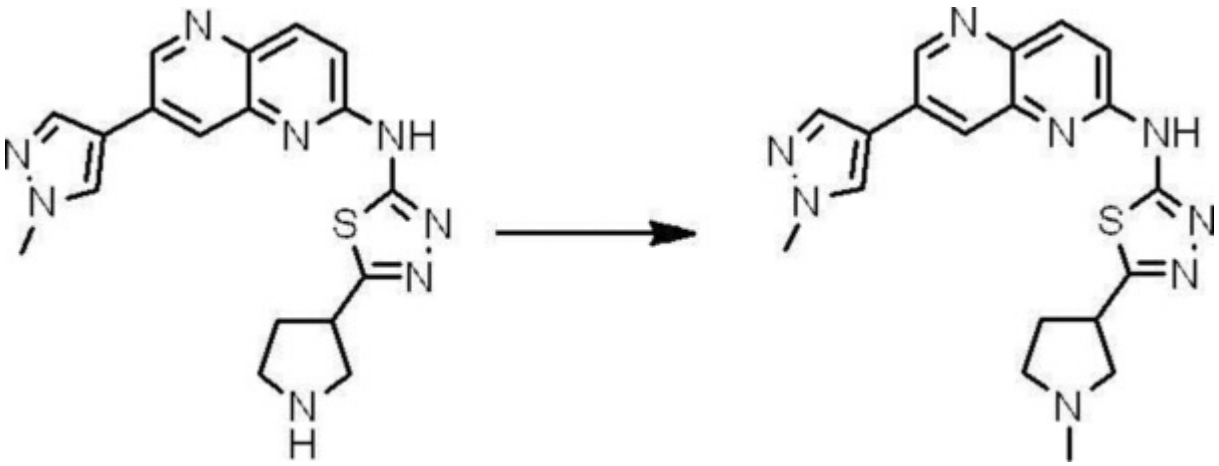
[0777] <Пример 0251>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0246-1-0246-3.

Пример No		
0251-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.52(1H,s),7.96-7.87(2H,m),7.67-7.60(2H,m),7.47-7.27(4H,m),4.44-4.28(3H,m),3.51-3.43(2H,m),3.13-2.99(1H,m),2.59(2H,s),2.18-1.91(2H,m).
0251 0251-2		MSm/z(M+H):393.
0251-3		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.33(1H,d,J=1.7Hz),8.26(2H,d,J=7.9Hz),8.17(1H,t,J=12.4Hz),7.40(1H,d,J=8.9Hz),3.93(3H,s),3.84-3.75(1H,m),3.51-3.42(1H,m),3.27-3.06(3H,m),2.36(1H,td,J=13.3,7.6Hz),2.12(1H,m). MSm/z(M+H):379.

[0778] <Пример 0252>

<0252-1>



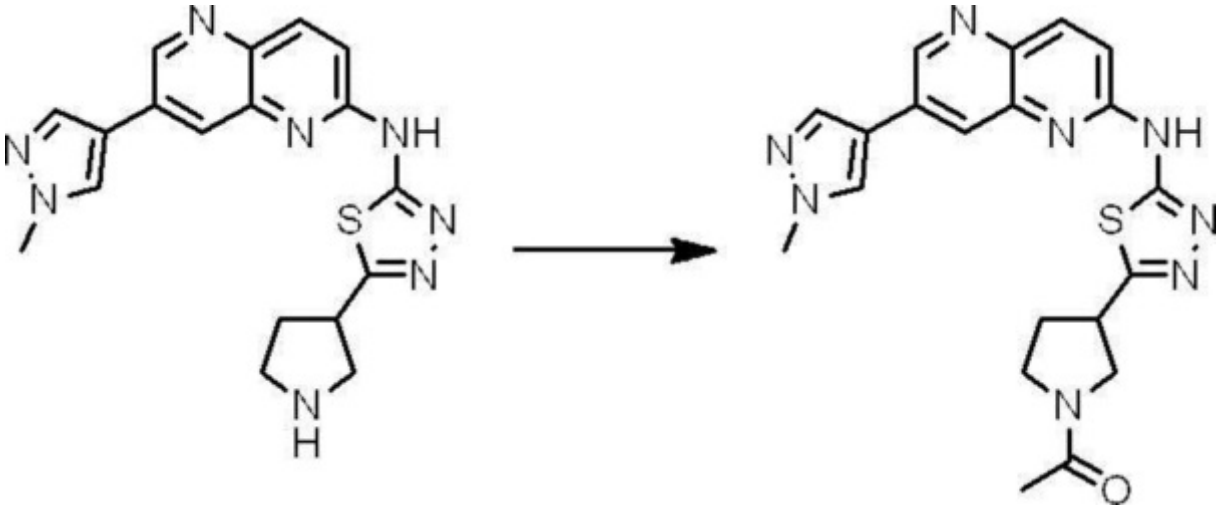
[0779] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(1-метилпирролидин-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0247-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,01 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,29-8,21 (3H, м), 7,40 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,93 (3H, с), 3,86-3,76 (2H, м), 3,01-2,93 (1H, м), 2,81-2,58 (2H, м), 2,43-2,24 (4H, м), 2,23-2,09 (1H, м).

MS m/z (M+H): 393.

[0780] <Пример 0253>

<0253-1>



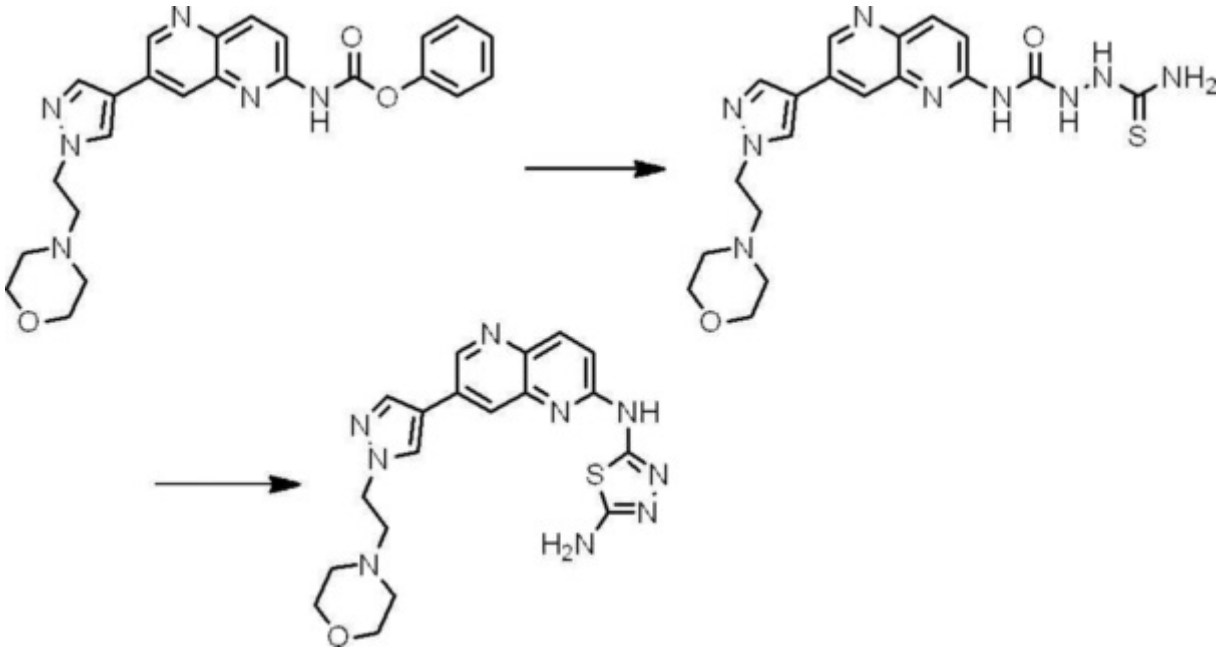
[0781] 1-(3-(5-((7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пирролидин-1-ил)этанол получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0247-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,09-9,06 (1H, м), 8,52 (1H, с), 8,33-8,31 (1H, м), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,21 (1H, с), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,01-3,95 (1H, м), 3,93 (3H, с), 3,89-3,75 (2H, м), 3,73-3,50 (2H, м), 3,06-2,92 (1H, м), 2,47-2,09 (2H, м), 2,01 (2H, д, J=5,0 Гц).

MS m/z (M+H): 421.

[0782] <Пример 0254>

<0254-1>



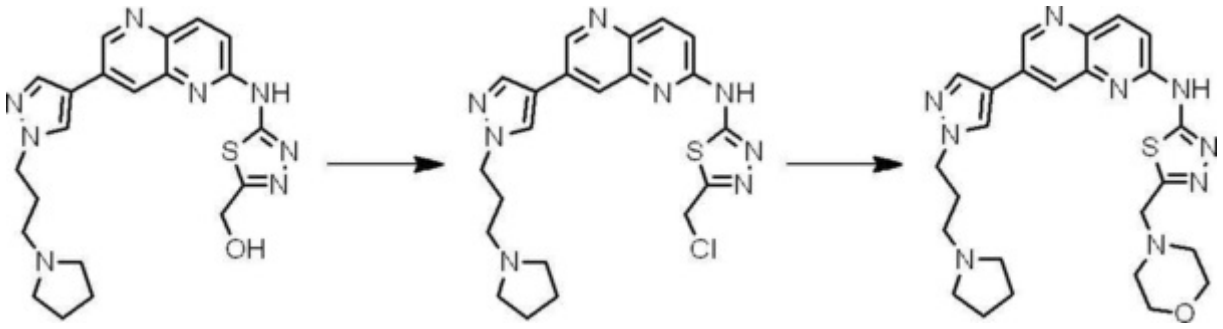
[0783] Тиосемикарбазид (7 мг) добавляли к раствору фенил ((7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)карбамата (43 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали этилацетатом, получая, таким образом, 2-карбамотиоил-N-(7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)гидразинкарбоксамид. Оксихлорид фосфора (1 мл) добавляли к полученному 2-карбамотиоил-N-(7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)гидразинкарбоксамиду, а затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и по каплям добавляли в воду. Полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия при охлаждении на льду, и к нему добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-(7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (2 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,42 (1H, с), 9,00 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,51 (1H, с), 8,18-8,09 (3H, м), 7,31 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,61 (2H, с), 4,33-4,26 (2H, м), 3,59-3,53 (4H, м), 2,82-2,75 (2H, м), 2,47-2,41 (4H, м).

MS m/z (M+H): 424.

[0784] <Пример 0255>

<0255-1>



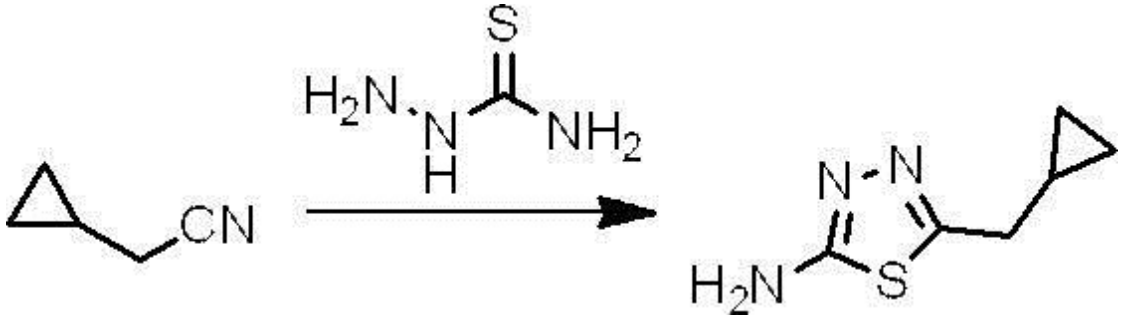
[0785] Метансульфонилхлорид (20 мкл) добавляли к раствору (5-((7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил) метанола и пиридина (200 мкл) в N,N-диметилформамиде (500 мкл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли морфолин (50 мкл), а затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. К смеси добавляли морфолин (50 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-(морфолинометил)-N-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (4,5 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,12 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,59 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,23 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,89 (2H, с), 3,66-3,58 (4H, м), 3,44-3,38 (2H, м), 2,46-2,39(8H, м), 2,07-1,98 (2H, м), 1,70 (4H,с).

MS m/z (M+H): 506.

[0786] <Пример 0256>

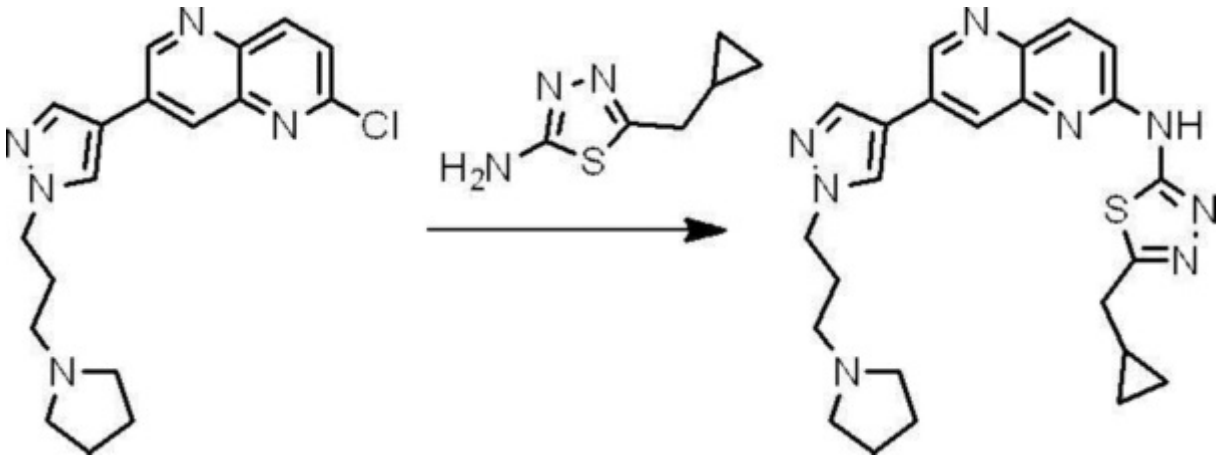
<0256-1>



[0787] Раствор циклопропилацетонитрила (486 мг) и тиосемикарбазида (455 мг) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали раствором гексан-этилацетат, получая, таким образом, 5-(циклопропилметил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (536 мг).

MS m/z (M+H): 156.

[0788] <0256-2>



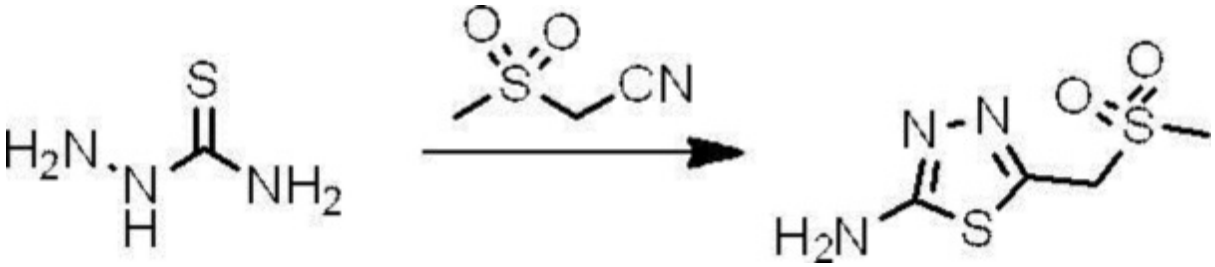
[0789] 5-(Циклопропилметил)-N-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,07 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, с), 8,30 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,22 (1H, с), 7,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,93 (2H, д, J=6,9 Гц), 2,48-2,40(5H, м), 2,09-1,97 (2H, м), 1,75-1,66 (4H, м), 1,25-1,12 (1H, м), 1,24-1,12 (1H, м), 0,64-0,59 (2H, м), 0,40-0,33 (2H, м).

MS m/z (M+H): 461.

[0790] <Пример 0257>

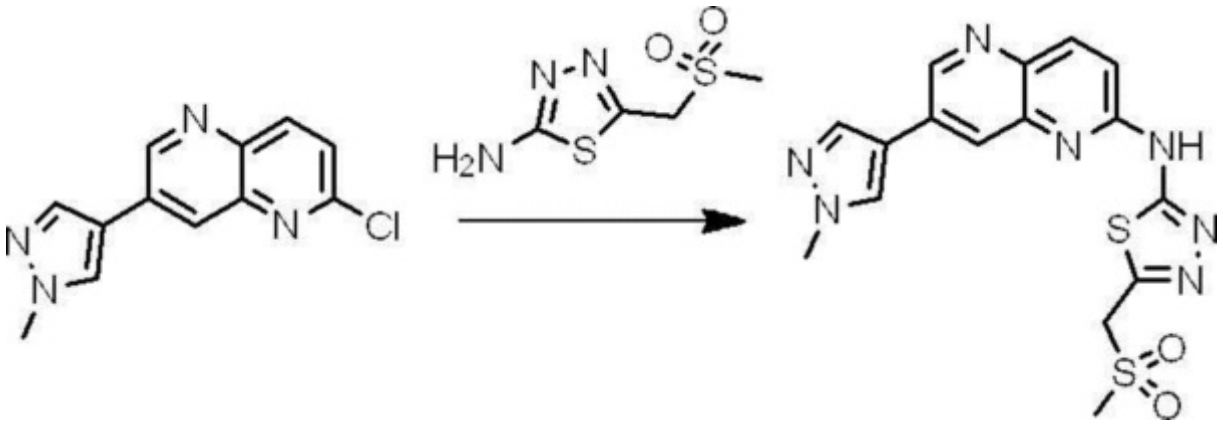
<0257-1>



[0791] 5-((Метилсульфонил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали так же, как описано в примере 0256-1.

MS m/z (M+H): 194.

[0792] <0257-2>



[0793] N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-((метилсульфонил)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0246-3.

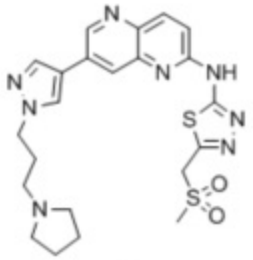
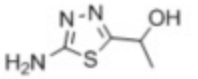
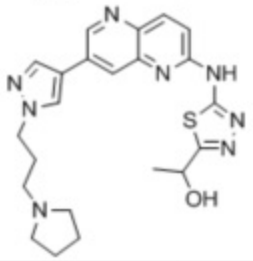
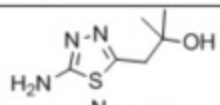
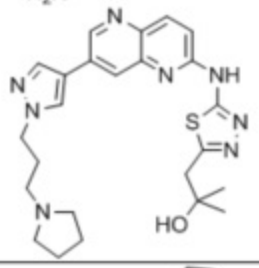
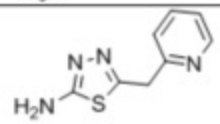
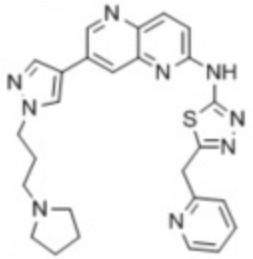
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51 (1H, с), 8,37 (1H, с), 8,30 (1H, д, J=8,9

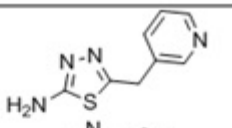
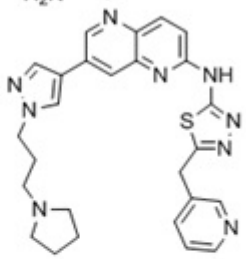
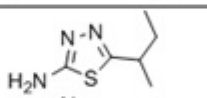
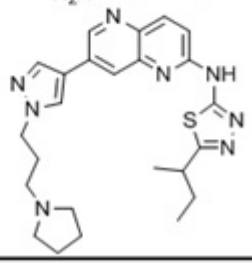
Гц), 8,25 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,18 (1H, с), 7,45 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,08 (2H, с), 3,93 (3H, с), 3,13 (3H, с).

MS m/z (M+H): 402.

[0794] <Примеры 0258-0263>

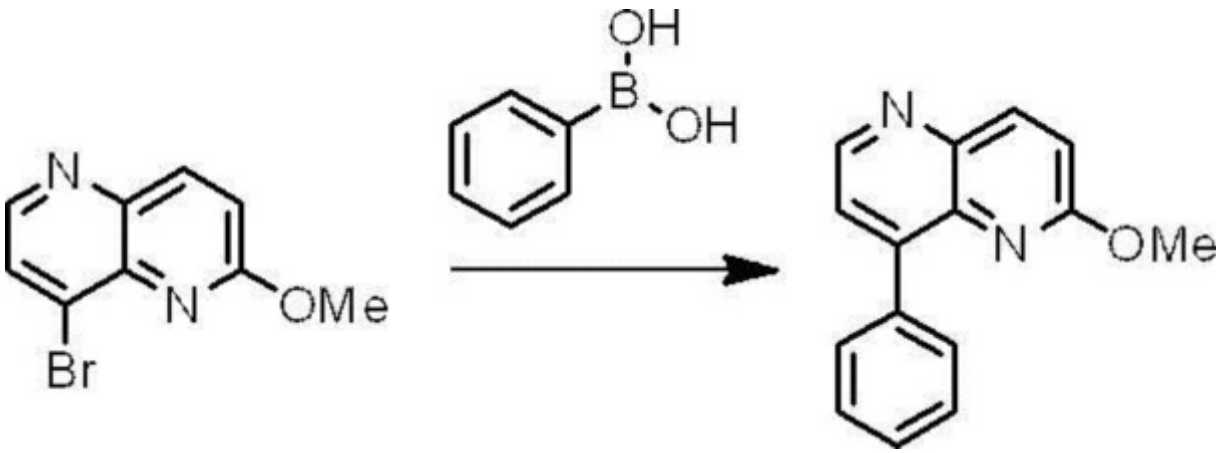
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0256-1 и 0001-5.

Пример No			
0258	0258-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.56(1H,s),8.29-8.22(2H,m),8.18(1H,s),7.42(1H,d,J=8.9Hz),5.06(2H,s),4.21(2H,t,J=7.1Hz),3.58-3.39(2H,m),3.13(3H,s),2.44-2.37(5H,m),2.06-1.97(1H,m),1.71-1.67(4H,m),1.23(1H,s). MSm/z(M+H):499.
	0259-1		MSm/z(M+H):146.
0259	0259-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.04(1H,s),9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.60(1H,s),8.25(3H,dd,J=12.2,3.3Hz),7.41(1H,d,J=8.9Hz),6.14(1H,d,J=5.0Hz),5.12-5.04(1H,m),4.25-4.16(2H,m),2.46-2.37(6H,m),2.06-1.96(2H,m),1.71-1.67(4H,m),1.55(3H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):451.
	0260-1		MSm/z(M+H):174.
0260	0260-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.98(1H,s),9.07(1H,d,J=2.3Hz),8.55(1H,s),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.19(1H,d,J=1.7Hz),8.17(1H,s),7.41(1H,d,J=8.9Hz),4.91(1H,s),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.08(2H,s),2.45-2.37(6H,m),2.06-1.96(2H,m),1.71-1.67(4H,m),1.20(6H,s). MSm/z(M+H):479.
	0261-1		MSm/z(M+H):193.
0261	0261-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.09(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.57(2H,s),8.27(1H,s),8.25(1H,d,J=6.9Hz),8.21(1H,s),7.80(1H,td,J=7.7,1.9Hz),7.44(1H,d,J=7.6Hz),7.40(1H,d,J=8.9Hz),7.34-7.27(1H,m),4.54(2H,s),4.21(2H,t,J=6.9Hz),2.45-2.37(6H,m),2.05-1.96(2H,m),1.73-1.64(4H,m). MSm/z(M+H):498.

0262	0262-1   0262-2	MSm/z(M+H):193. 1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.14(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.62(1H,d,J=1.7Hz),8.55(1H,s),8.50(1H,dd,J=5.0,1.7Hz),8.26(2H,t,J=5.3Hz),8.19(1H,s),7.77(1H,dt,J=7.9,2.0Hz),7.41-7.38(2H,m),4.45(2H,s),4.21(2H,t,J=7.1Hz),2.46-2.37(6H,m),2.05-1.96(2H,m),1.74-1.64(4H,m). MSm/z(M+H):498.
0263	0263-1   0263-2	MSm/z(M+H):158. 1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.05(1H,s),9.08(1H,d,J=2.3Hz),8.57(1H,s),8.33(1H,d,J=1.7Hz),8.25(2H,d,J=10.2Hz),7.40(1H,d,J=8.9Hz),4.22(2H,t,J=7.1Hz),3.23-3.11(1H,m),2.46-2.37(6H,m),2.06-1.95(2H,m),1.89-1.72(2H,m),1.71-1.62(4H,m),1.40(3H,d,J=6.9Hz),0.92(3H,t,J=7.4Hz). MSm/z(M+H):463.

[0795] <Пример 0264>

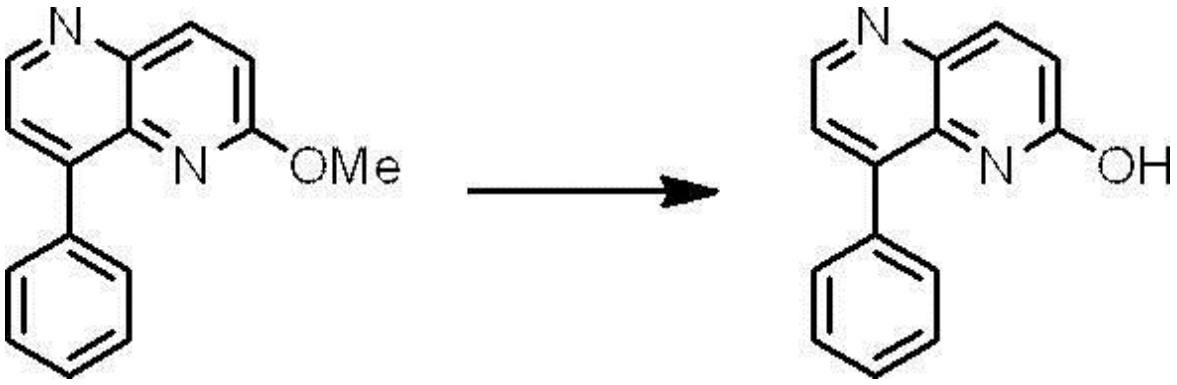
<0264-1>



[0796] Фенилбороновая кислота (40 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (10 мг), карбонат натрия (45 мг) и воду (200 мкл) добавляли к раствору 8-бром-2-метокси-1,5-нафтиридин (60 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-метокси-8-фенил-1,5-нафтиридин (50 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,85 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,33 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,94-7,91 (2H, м), 7,75 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,57-7,48 (3H, м), 7,30 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,91 (3H, с).

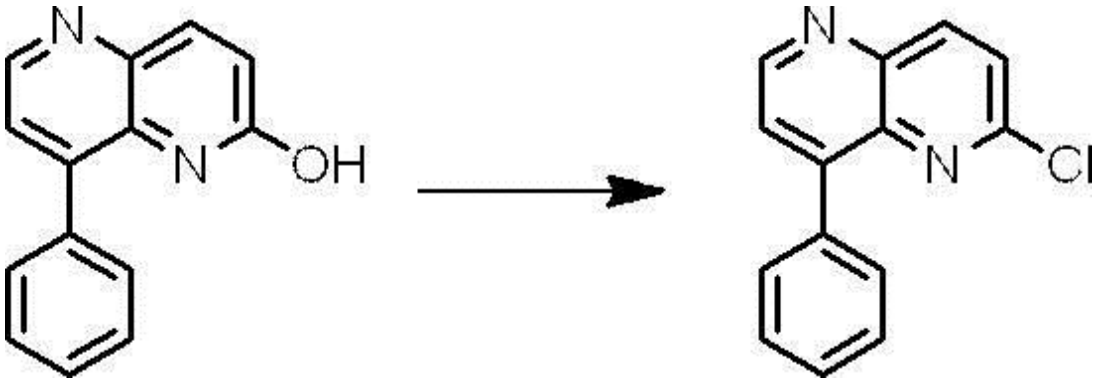
[0797] <0264-2>



[0798] Хлористоводородную кислоту (2 мл) добавляли в 2-метокси-8-фенил-1,5-нафтиридин (49 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 8-фенил-1,5-нафтиридин-2-ол (45 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,40 (1H, с), 8,54 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,02 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,57-7,51(5H, м), 7,43 (1H, д, J=5,0 Гц), 6,81 (1H, д, J=9,6 Гц).

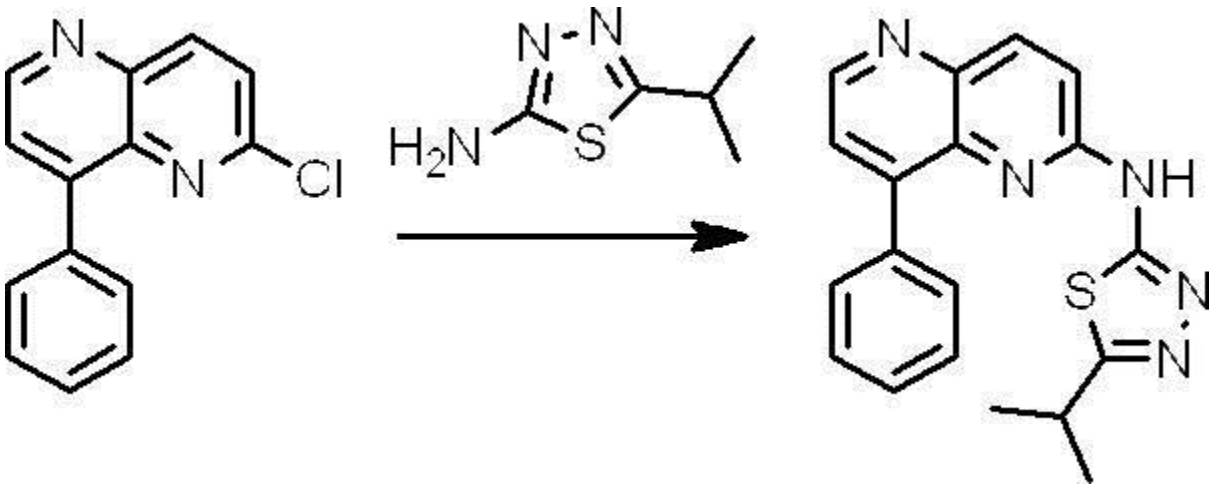
[0799] <0264-3>



[0800] Оксихлорид фосфора (500 мкл) и N,N-диметилформамид (2 мл) добавляли к 8-фенил-1,5-нафтиридин-2-олу (39 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 30 минут. К нему добавляли оксихлорид фосфора (400 мкл), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в воду. Полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-хлор-8-фенил-1,5-нафтиридин (25 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,08 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,55 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,92-7,86 (2H, м), 7,80-7,75 (2H, м), 7,60-7,52 (3H, м).

[0801] <0264-4>



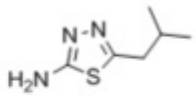
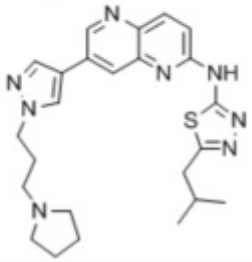
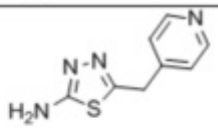
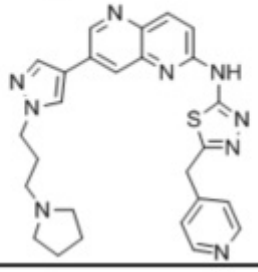
[0802] 2-Амино-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол (8 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (5 мг), карбонат цезия (15 мг) и трис(дибензилиденацетон) дипалладий (0) (5 мг) добавляли к раствору 2-хлор-8-фенил-1,5-нафтиридина (10 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 45 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли смешанный растворитель хлороформ-метанола, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-фенил-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,99 (1H, с), 8,80 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,35 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,66-7,48(7H, м), 3,21-3,10 (1H, м), 1,21 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 348.

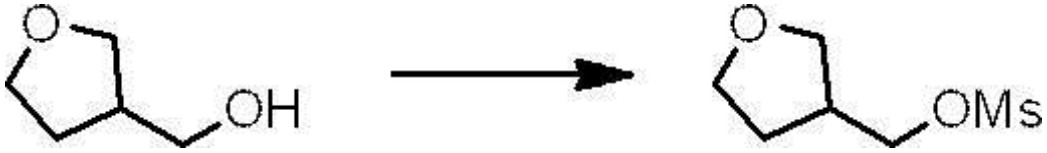
[0803] <Примеры 0265 и 0266>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0256-1 и 0001-5.

Пример No		
0265-1		MSm/z(M+H):158.
0265		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.06(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,s),8.32(1H,d,J=1.7Hz),8.25(1H,d,J=8.9Hz),8.23(1H,s),7.40(1H,d,J=8.9Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),2.89(2H,d,J=7.3Hz),2.20-1.97(9H,m),1.77-1.66(4H,m),0.99(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):463.
0265-2		
0266-1		MSm/z(M+H):193.
0266		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.19(1H,s),9.08(1H,d,J=2.3Hz),8.56-8.53(3H,m),8.29-8.21(3H,m),7.44-7.35(4H,m),4.46(2H,s),4.24(2H,t,J=6.8Hz),2.87-2.61(5H,m),2.13-2.04(2H,m),1.89-1.68(4H,m). MSm/z(M+H):498.
0266-2		

[0804] <Пример 0267>

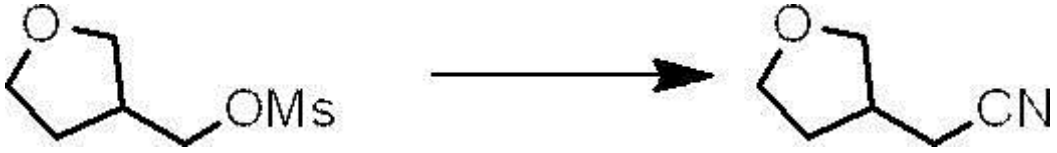
<0267-1>



[0805] Триэтиламин (800 мкл) добавляли к раствору (тетрагидрофуран-3-ил)метанола (410 мг) в дихлорметане (4 мл), и к нему по каплям добавляли метансульфонилхлорид (350 мкл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К ним добавляли метансульфонилхлорид (50 мкл), а затем перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, (тетрагидрофуран-3-ил) метил метансульфонат (540 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,21-4,10 (2H, м), 3,88-3,63 (4H, м), 3,05 (3H, с), 2,75-2,64 (1H, м), 2,18-2,04 (1H, м), 1,76-1,62 (1H, м).

[0806] <0267-2>



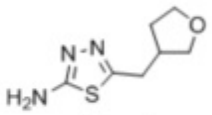
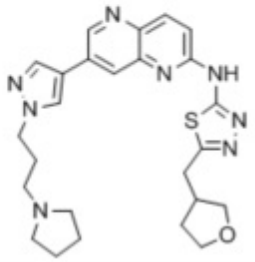
[0807] Цианид натрия (70 мг) добавляли к раствору (тетрагидрофуран-3-ил)метил метансульфоната (200 мг) в диметилсульфоксиде (3 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат, насыщенный водным раствором хлорида натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали

хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-(тетрагидрофуран-3-ил)ацетонитрил (80 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,98-3,87 (2H, м), 3,84-3,77 (1H, м), 3,60-3,52 (1H, м), 2,65-2,56 (1H, м), 2,50-2,37 (2H, м), 2,25-2,14 (1H, м), 1,78-1,66 (1H, м).

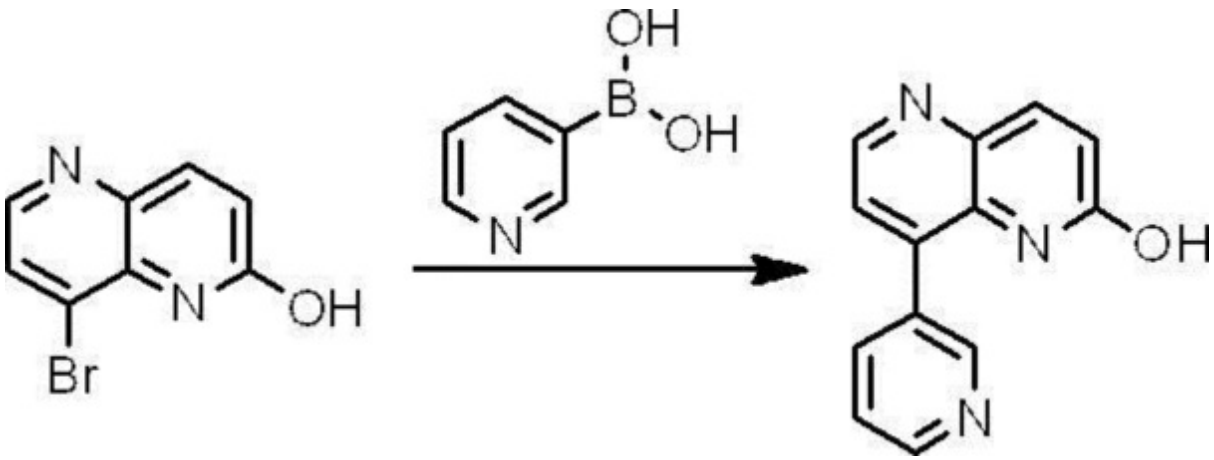
[0808] <0267-3 и 0267-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0256-1 и 0001-5.

Пример No		
0267-3		MSm/z(M+H):186.
0267 0267-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.08(1H,s),9.08(1H,d,J=2.3Hz),8.57(1H,s),8.33(1H,d,J=1.7Hz),8.26(1H,d,J=9.2Hz),8.22(1H,s),7.40(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.87-3.77(2H,m),3.73-3.64(1H,m),3.50-3.42(2H,m),3.10-3.06(2H,m),2.74-2.64(1H,m),2.46-2.38(6H,m),2.12-1.97(3H,m),1.73-1.60(4H,m). MSm/z(M+H):491.

[0809] <Пример 0268>

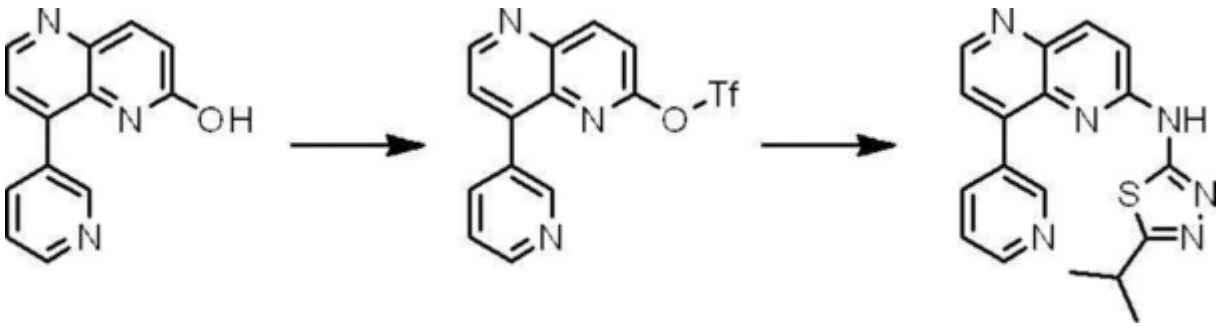
<0268-1>



[0810] 3-Пиридилбороновую кислоту (35 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и водный раствор 2 моль/л карбоната натрия (100 мкл) добавляли к раствору 8-бром-1,5-нафтиридин-2-ола (50 мг) в 1,4-диоксане (1,5 мл), а затем перемешивали при 130°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 8-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ол (33 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,12 (1H, с), 8,68 (2H, дд, J=5,0, 1,7 Гц), 8,55 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,02 (1H, д, J=10,2 Гц), 7,93 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,55 (1H, д дд, J=7,8, 4,9, 0,7 Гц), 7,46 (1H, д, J=4,3 Гц), 6,81 (1H, д, J=9,2 Гц).

[0811] <0268-2>



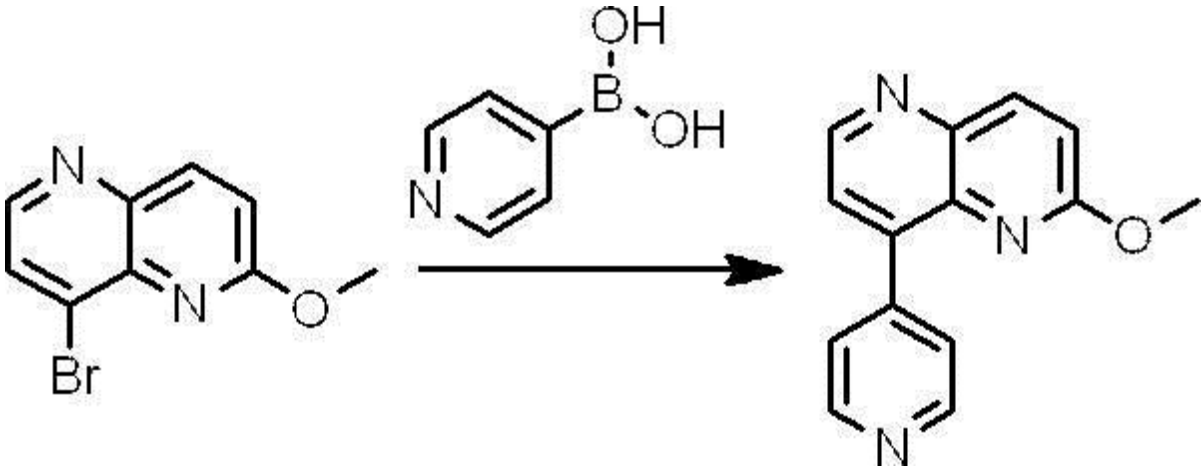
[0812] Триэтиламин (50 мкл) добавляли к раствору 8-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ола (25 мг) в дихлорметане (2 мл), и к нему по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (20 мкл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, (8-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил) трифторметансульфонат. 2-Амино-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол (14 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (5 мг), карбонат цезия (20 мг) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг) добавляли к раствору полученного (8-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил) трифторметансульфоната в 1,4-диоксане (1,5 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 45 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли смешанный растворитель хлороформ-метанол. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06 (1H, с), 8,87 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,84 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,73 (1H, дд, J=5,0,1,7 Гц), 8,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,10-8,04 (1H, м), 7,71 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,65-7,58 (1H, м), 7,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,22-3,12 (1H, м), 1,24 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 349.

[0813] <Пример 0269>

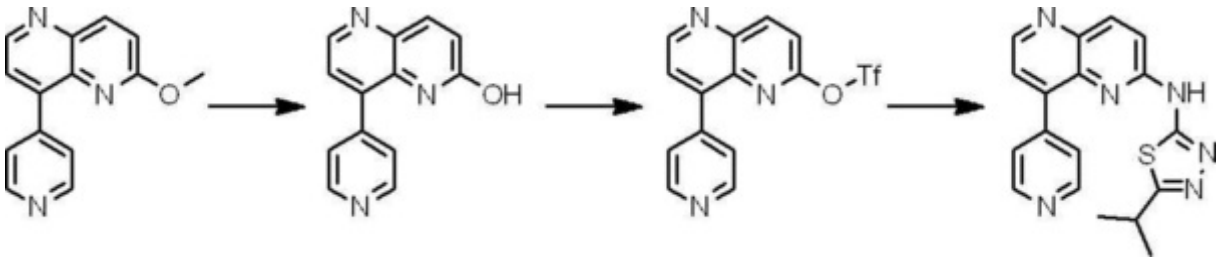
<0269-1>



[0814] 2-Метокси-8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин получали так же, как описано в примере 0264-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,91 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,75-8,72 (2H, м), 8,37 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,93-7,91 (2H, м), 7,86-7,83 (1H, м), 7,34 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,93 (3H, с).

[0815] <0269-2>



[0816] Хлористоводородную кислоту (3 мл) добавляли в 2-метокси-8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин (90 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали водным раствором гидроксида натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ол. Триэтиламин (300 мкл) добавляли к раствору полученного 8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ола в дихлорметане (3 мл), и к нему по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (150 мкл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, (8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил) трифторметансульфонат.

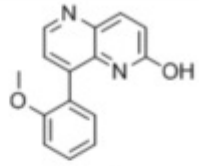
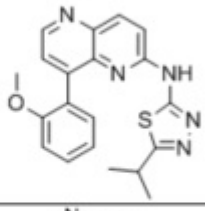
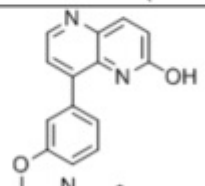
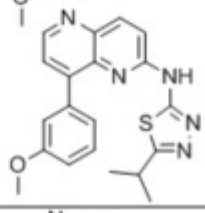
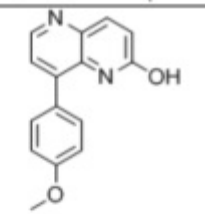
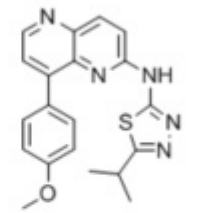
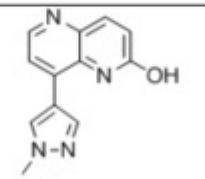
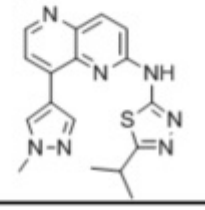
2-Амино-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол (30 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (10 мг), карбонат цезия (70 мг) и трис(дибензилиденацетон) дипалладия (0) (10 мг) добавляли к раствору полученного (8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил) трифторметансульфоната в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (23 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

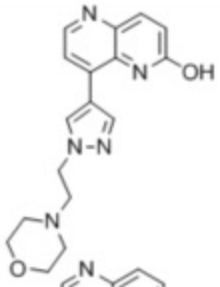
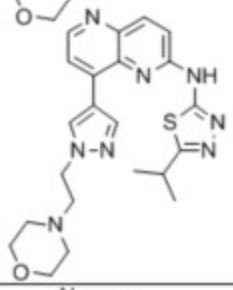
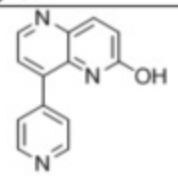
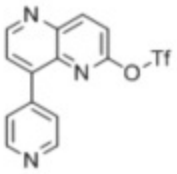
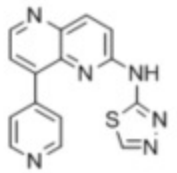
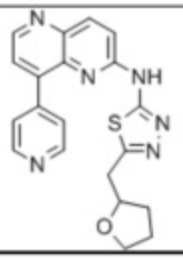
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,07 (1H, с), 8,84 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,77 (2H, дд, J=4,5,1,5 Гц), 8,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,68-7,65 (3H, м), 7,51 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,24-3,09 (1H, м), 1,22 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 349.

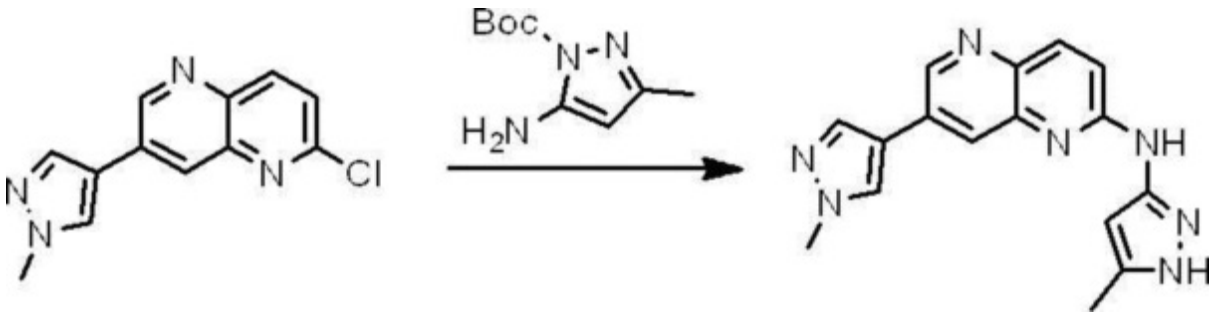
[0817] <Примеры 0270-0276>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0268-1 и 0268-2.

Пример No			
	0270-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.33(1H,s),8.49(1H,d,J=5.0Hz),7.99(1H,d,J=9.9Hz),7.53-7.47(1H,m),7.34(1H,d,J=4.6Hz),7.26(1H,dd,J=7.6,1.7Hz),7.18(1H,d,J=8.3Hz),7.09(1H,dd,J=7.9,6.9Hz),6.76(1H,d,J=9.6Hz),3.74(3H,s).
0270	0270-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.00(1H,s),8.79(1H,d,J=4.3Hz),8.35(1H,d,J=8.9Hz),7.61(1H,d,J=4.3Hz),7.51-7.45(2H,m),7.23-7.20(1H,m),7.18-7.14(1H,m),7.12-7.06(1H,m),3.77(3H,s),3.20-3.08(1H,m),1.22(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):378.
	0271-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.95(1H,s),8.77(1H,d,J=4.3Hz),8.33(1H,d,J=9.2Hz),7.55-7.49(2H,m),7.45(1H,d,J=9.2Hz),7.29(1H,dd,J=7.4,1.8Hz),7.21(1H,d,J=7.9Hz),7.13(1H,td,J=7.3,0.8Hz),3.59(3H,s).
0271	0271-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.95(1H,s),8.77(1H,d,J=4.3Hz),8.33(1H,d,J=9.2Hz),7.55-7.49(2H,m),7.45(1H,d,J=9.2Hz),7.29(1H,dd,J=7.4,1.8Hz),7.21(1H,d,J=7.9Hz),7.13(1H,td,J=7.3,0.8Hz),3.59(3H,s),3.20-3.07(1H,m),1.23(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):378.
	0272-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.97(1H,s),8.76(1H,d,J=4.6Hz),8.33(1H,d,J=8.9Hz),7.61-7.57(3H,m),7.48(1H,d,J=9.2Hz),7.12(2H,d,J=8.9Hz),3.85(3H,s).
0272	0272-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.97(1H,s),8.76(1H,d,J=4.6Hz),8.33(1H,d,J=8.9Hz),7.62-7.57(3H,m),7.48(1H,d,J=9.2Hz),7.15-7.09(2H,m),3.85(3H,s),3.24-3.12(1H,m),1.22(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):378.
	0273-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.36(1H,s),8.50(2H,d,J=4.0Hz),8.03(2H,d,J=9.9Hz),7.59(1H,s),6.88(1H,s),3.93(3H,s).
0273	0273-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.90(1H,s),8.68(1H,d,J=4.6Hz),8.50(1H,s),8.29(1H,d,J=8.9Hz),8.10(1H,s),7.70(1H,d,J=4.6Hz),7.53(1H,d,J=9.2Hz),3.96(3H,s),3.54-3.39(1H,m),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):352.

Пример No			
0274	0274-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.23(1H,s),8.50(2H,d,J=4.6Hz),8.04(2H,d,J=9.6Hz),7.60(1H,s),6.90(1H,d,J=7.6Hz),4.31(2H,t,J=6.8Hz),3.57(4H,t,J=4.6Hz),2.79(2H,t,J=6.8Hz),2.45(4H,t,J=4.5Hz).
	0274-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 11.90(1H,s),8.69(1H,d,J=4.6Hz),8.55(1H,s),8.29(1H,d,J=8.9Hz),8.17(1H,s),7.70(1H,d,J=4.6Hz),7.53(1H,d,J=9.2Hz),4.34(2H,t,J=6.8Hz),3.60-3.50(4H,m),3.30-3.20(1H,m),2.79(2H,t,J=6.8Hz),2.46-2.39(4H,m),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):451.
0275	0275-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.98(1H,s),8.72(2H,dd,J=4.3,1.7Hz),8.57(1H,d,J=4.6Hz),8.03(1H,d,J=9.6Hz),7.54(2H,d,J=5.9Hz),7.46(1H,d,J=4.6Hz),6.82(1H,d,J=9.6Hz).
	0275-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 9.24(1H,d,J=4.3Hz),8.88(1H,d,J=8.9Hz),8.76(2H,dd,J=4.3,1.7Hz),8.07(1H,d,J=4.6Hz),8.02(1H,d,J=8.9Hz),7.77(2H,dd,J=4.3,1.7Hz).
	0275-3		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.26(1H,s),9.00(1H,s),8.86(1H,d,J=4.3Hz),8.77(2H,dd,J=4.3,1.7Hz),8.41(1H,d,J=9.2Hz),7.70(3H,t,J=3.0Hz),7.57(1H,d,J=9.2Hz). MSm/z(M+H):307.
0276	0276-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.07(1H,s),8.85(1H,d,J=4.3Hz),8.76(2H,dd,J=4.5,1.5Hz),8.38(1H,d,J=9.2Hz),7.68(3H,dd,J=4.0,2.0Hz),7.53(1H,d,J=8.9Hz),4.04-3.92(1H,m),3.80-3.63(2H,m),3.02-2.97(2H,m),2.01-1.79(3H,m),1.53-1.43(1H,m). MSm/z(M+H):391.

[0818] <Пример 0277>
<0277-1>



[0819] N-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-

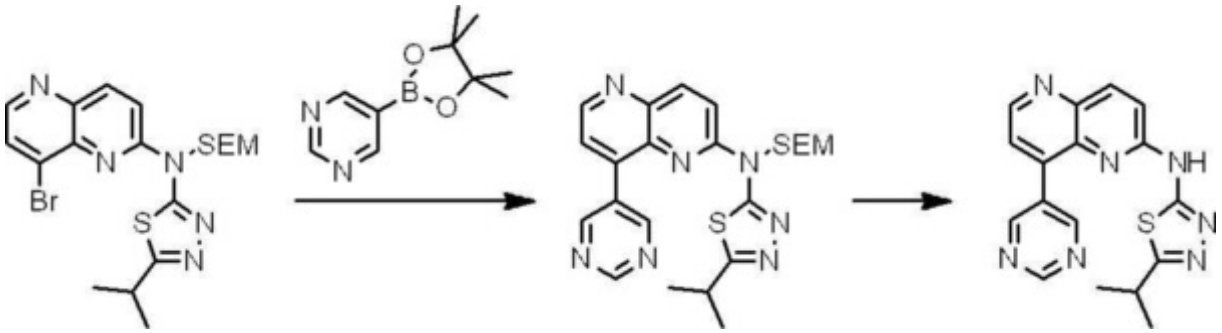
амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0246-3.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 7,62 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,03 (1H, с), 6,91 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,84 (1H, с), 6,62 (1H, с), 5,90 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,57 (1H, с), 2,48 (3H, с), 0,88 (3H, с).

MS m/z (M+H): 306.

[0820] <Пример 0278>

<0278-1>



[0821] 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (5 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (3 мг) и 2 моль/л водный раствор карбоната натрия (50 мкл) добавляли к раствору N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (10 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 130°C в течение 45 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

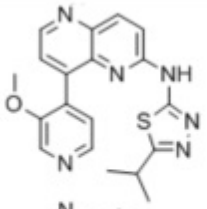
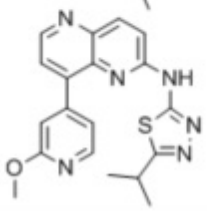
Трифторуксусную кислоту (1 мл) и воду (50 мкл) добавляли к полученному 5-изопропил-N-(8-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к нему добавляли триэтиламин (2 капли), и полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (0,58 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,14 (1H, с), 9,37 (1H, с), 9,15 (2H, с), 8,88 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,40 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,82 (1H, д, J=4,3 Гц), 7,54 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,26-3,15 (1H, м), 1,27 (6H, д, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 350.

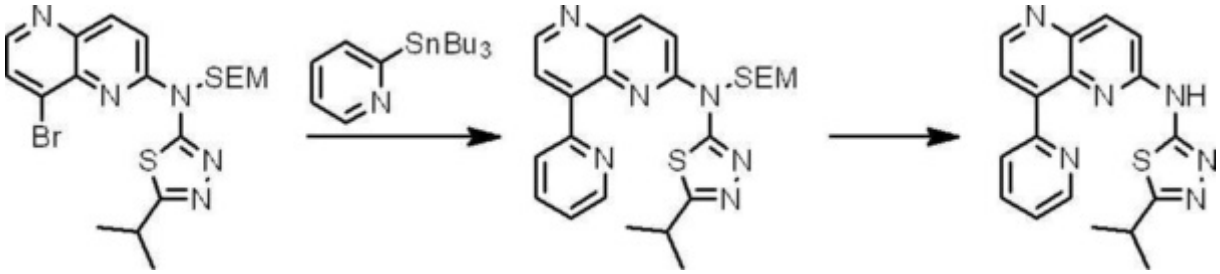
[0822] <Примеры 0279 и 0280>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0278-1.

Пример No			
0279	0279-1		1 H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.09(1 H,s),8.83(1 H,d,J=4.3Hz),8.39-8.33(2H,m),7.65(1 H,d,J=4.3Hz),7.51(1 H,d,J=9.2Hz),7.20(1 H,dd,J=5.3,1.7Hz),7.10(1 H,d,J=1.3Hz),3.93(3H,d,J=1.7Hz),3.25-3.12(1 H,m),1.23(6H,d,J=7.2Hz). MS m/z(M+H):379.
0280	0280-1		1 H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.08(1 H,s),8.82(1 H,d,J=4.3Hz),8.61(1 H,s),8.43(1 H,d,J=4.6Hz),8.36(1 H,d,J=8.9Hz),7.61(1 H,d,J=4.3Hz),7.48(1 H,d,J=9.2Hz),7.42(1 H,d,J=5.0Hz),3.73(3H,s),3.20-3.11(1 H,m),1.23(6H,d,J=6.9Hz). MS m/z(M+H):379.

[0823] <Пример 0281>

<0281-1>



[0824] 2-(Трибутилтин)пиридин (15 мкл), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (5 мг) и карбонат цезия (20 мг) добавляли к раствору N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (10 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

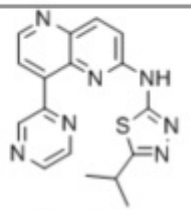
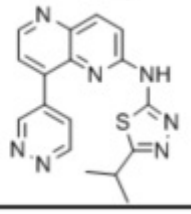
Трифторуксусную кислоту (1 мл) и воду (50 мкл) добавляли к полученному 5-изопропил-N-(8-(пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину, затем оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к нему добавляли этилацетат и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(пиридин-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,5 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,05 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,81 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,03-7,93 (2H, м), 7,77 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,58-7,55 (1H, м), 7,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,24-3,16 (1H, м), 1,23 (6H, д, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 349.

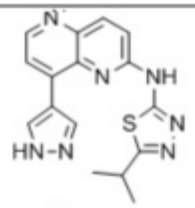
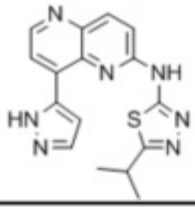
[0825] <Примеры 0282 и 0283>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0278-1.

Пример No			
0282	0282-1		1 H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.13(1 H,s),9.24(1 H,d,J=1.7Hz),8.92- 8.89(2H,m),8.82(1 H,s),8.41(1 H,d,J=9.2Hz),7.86(1 H,d,J=4.6Hz) ,7.55(1 H,d,J=8.9Hz),3.24-3.13(1 H,m),1.26(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):350.
0283	0283-1		1 H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.15(1 H,s),9.60-9.55(1 H,m),9.49- 9.45(1 H,m),8.89(1 H,d,J=4.3Hz),8.41(1 H,d,J=8.9Hz),8.02- 7.99(1 H,m),7.80(1 H,d,J=4.3Hz),7.54(1 H,d,J=9.2Hz),3.21- 3.12(1 H,m),1.23(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):350.

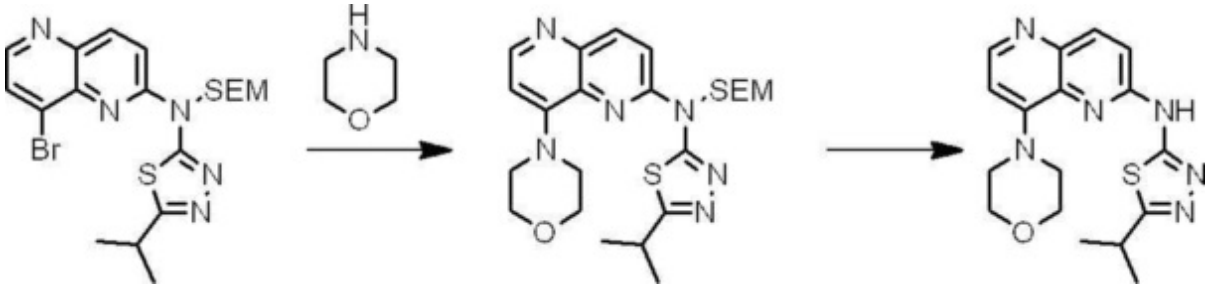
[0826] <Примеры 0284 и 0285>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0278-1.

Пример No			
0284	0284-1		1 H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.91(1 H,s),8.70(1 H,dd,J=4.5,3.1Hz),8.63(1 H,s),8.30(1 H,d,J=8 .9Hz),7.76-7.69(2H,m),7.54(1 H,dd,J=8.9,2.3Hz),3.32- 3.21(1 H,m),1.33(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):338.
0285	0285-1		1 H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.97(1 H,s),8.76(1 H,d,J=4.6Hz),8.36- 8.31(1 H,m),8.00(1 H,d,J=2.3Hz),7.86(1 H,d,J=4.3Hz),7.57- 7.50(1 H,m),7.13(1 H,d,J=2.3Hz),3.25- 3.20(1 H,m),1.23(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):338.

[0827] <Пример 0286>

<0286-1>



[0828] Морфолин (50 мкл), трис(дибензилиденацетон)палладия (0) (3,1 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (5 мг) и карбонат цезия (30 мг) добавляли к раствору N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (15 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в полученный 5-изопропил-N-(8-

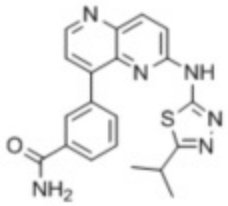
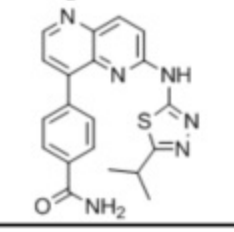
морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (10 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,54 (1H, д, J=5,0 Гц), 8,22 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,45 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,09 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,01-3,92 (4H, м), 3,47-3,38(5H, м), 1,41 (6H, д, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 357.

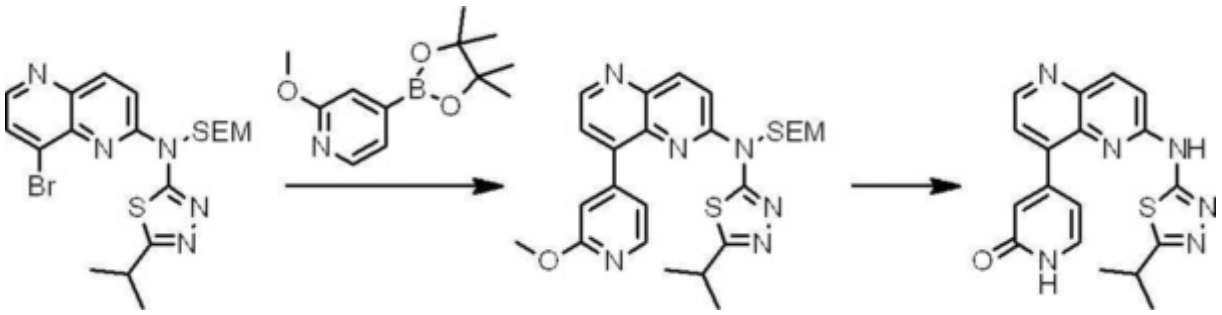
[0829] <Примеры 0287 и 0288>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0278-1.

Пример No			
0287	0287-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.02(1H,s),8.82(1H,d,J=4.3Hz),8.37(1H,d,J=8.9Hz),8.19(1H,s),8.10-8.01(2H,m),7.79(1H,d,J=7.9Hz),7.69-7.63(2H,m),7.51(1H,d,J=9.2Hz),7.41(1H,s),3.15-3.08(1H,m),1.17(6H,d,J=6.9Hz). MS m/z(M+H):391.
0288	0288-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.03(1H,s),8.82(1H,d,J=4.6Hz),8.36(1H,d,J=8.9Hz),8.10(2H,d,J=8.6Hz),7.70(2H,d,J=8.3Hz),7.64(1H,d,J=4.3Hz),7.50(1H,d,J=9.2Hz),7.46(2H,s),3.30-3.29(1H,m),1.17(6H,d,J=6.9Hz). MS m/z(M+H):391.

[0830] <Пример 0289>

<0289-1>



[0831] 2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (6 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг), и водный раствор 2 моль/л карбоната натрия (100 мкл) добавляли к раствору N-(8-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (10 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 130°C в течение 45 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-изопропил-N-(8-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Бромистоводородную кислоту (1 мл) добавляли к полученному 5-изопропил-N-(8-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-

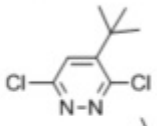
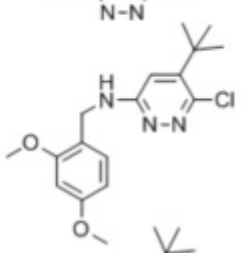
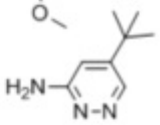
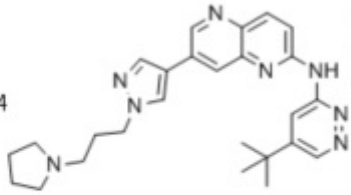
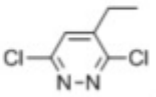
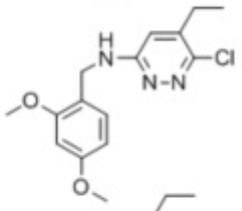
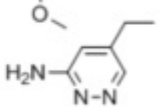
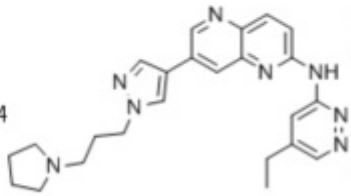
1,3,4-тиадиазол-2-амину, а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора насыщенного гидрокарбоната натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(6-((5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-4-ил)пиридин-2(1H)-он (0,7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

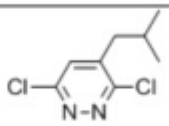
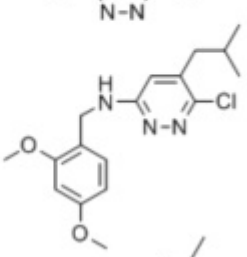
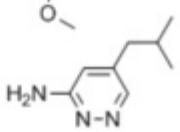
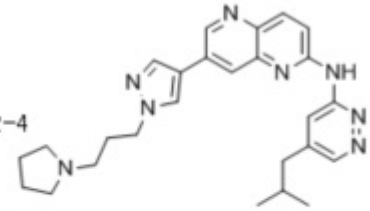
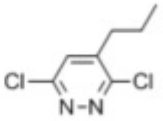
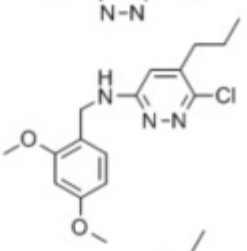
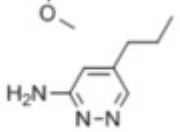
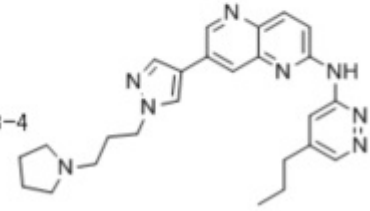
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,08 (1H, с), 8,81 (1H, д, J=4,3 Гц), 8,36 (1H, дд, J=9,2,2,0 Гц), 7,84 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,65 (1H, д, J=4,6 Гц), 7,51 (2H, дд, J=9,2,2,3 Гц), 6,67 (1H, д, J=1,3 Гц), 6,46 (1H, дд, J=6,9,2,0 Гц), 3,25-3,19 (1H, м), 1,26 (6H, д, J=6,9 Гц).

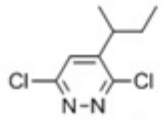
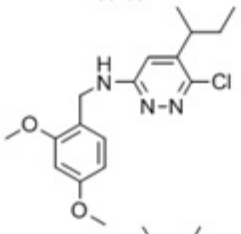
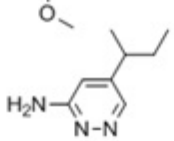
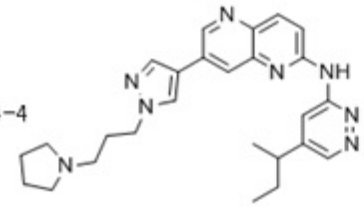
MS m/z (M+H): 365.

[0832] <Примеры 0290-0294>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0015-1-0015-4.

Пример No		
0290	0290-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.47(1H,s),1.49(9H,s).
	0290-2		MS m/z(M+H):336.
	0290-3		MS m/z(M+H):152.
	0290-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.68(1H,s),9.03(2H,dd,J=7.3,2.0Hz),8.76(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.2Hz),8.17(1H,s),8.11(1H,d,J=2.3Hz),7.75(1H,d,J=8.9Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),2.46-2.35(6H,m),2.06-1.96(2H,m),1.73-1.65(4H,m),1.40(9H,s). MS m/z(M+H):457.
0291	0291-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.38(1H,s),2.77(2H,q,J=7.2Hz),1.32(3H,t,J=7.2Hz).
	0291-2		MS m/z(M+H):308.
	0291-3		MS m/z(M+H):124.
	0291-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,s),8.51(1H,s),8.26(1H,d,J=1.7Hz),8.23-8.17(2H,m),7.68(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),2.74(2H,q,J=7.7Hz),2.46-2.36(6H,m),2.05-1.96(2H,m),1.71-1.67(4H,m),1.31(3H,t,J=7.6Hz). MS m/z(M+H):429.

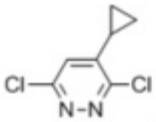
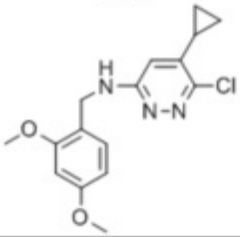
Пример No		
0292	0292-1 	1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.32(1H,s),2.60(2H,d,J=7.3Hz),2.12-1.98(1H,m),0.99(6H,d,J=6.6Hz).
	0292-2 	MSm/z(M+H):336.
	0292-3 	MSm/z(M+H):152.
	0292-4 	1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=2.0Hz),8.64(1H,s),8.49(1H,s),8.21(2H,dd,J=5.4,3.5Hz),8.17(1H,s),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),2.60(2H,d,J=7.3Hz),2.44-2.36(6H,m),2.04-1.98(3H,m),1.72-1.65(4H,m),0.99(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):457.
0293	0293-1 	1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.36(1H,s),2.70(2H,t,J=7.8Hz),1.79-1.65(2H,m),1.04(3H,t,J=7.2Hz).
	0293-2 	MSm/z(M+H):322.
	0293-3 	MSm/z(M+H):138.
	0293-4 	1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.69(1H,s),8.51(1H,s),8.25(1H,d,J=1.3Hz),8.21(1H,d,J=9.2Hz),8.19(1H,s),7.68(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),2.69(2H,t,J=7.6Hz),2.40(6H,t,J=7.1Hz),2.00(2H,dd,J=9.1,5.1Hz),1.76-1.67(6H,m),0.99(3H,t,J=7.4Hz). MSm/z(M+H):443.

Пример No.		
0294	0294-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.34(1H,s),3.07(1H,td,J=13.7,6.9Hz),1.78-1.54(2H,m),1.28(3H,d,J=6.9Hz),0.94(3H,t,J=7.4Hz).
	0294-2		MSm/z(M+H):336.
	0294-3		MSm/z(M+H):152.
	0294-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.68(1H,d,J=1.7Hz),8.50(1H,s),8.21(3H,dd,J=8.1,5.8Hz),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),2.81-2.73(1H,m),2.46-2.37(6H,m),2.04-1.96(2H,m),1.74-1.65(6H,m),1.32(3H,d,J=6.9Hz),0.88(3H,t,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):457.

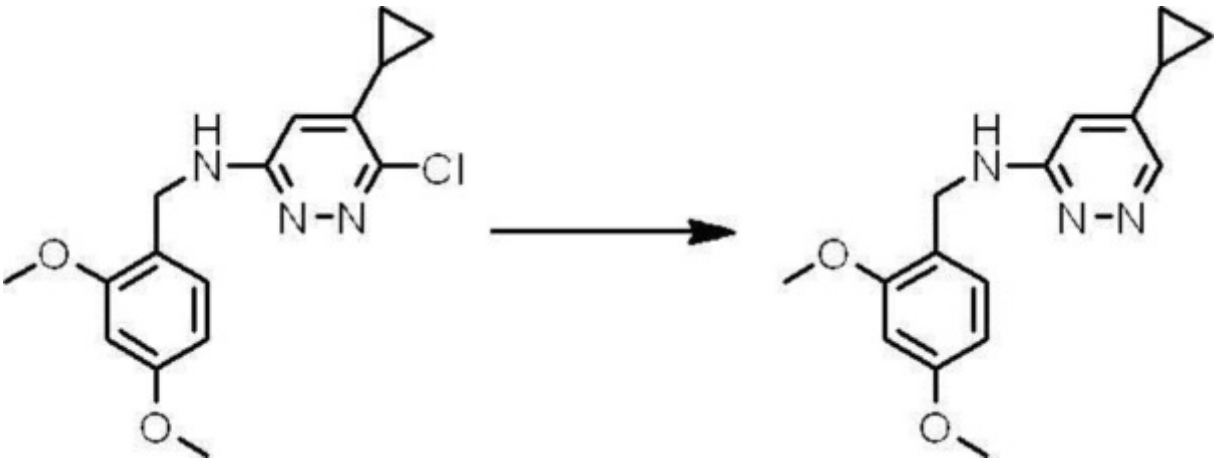
[0833] <Пример 0295>

<0295-1 и 0295-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0015-1 и 0015-2.

Пример No		
0295	0295-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 6.94(1H,s),2.25-2.17(1H,m),1.34-1.27(2H,m),0.90-0.83(2H,m).
	0295-2		MSm/z(M+H):320.

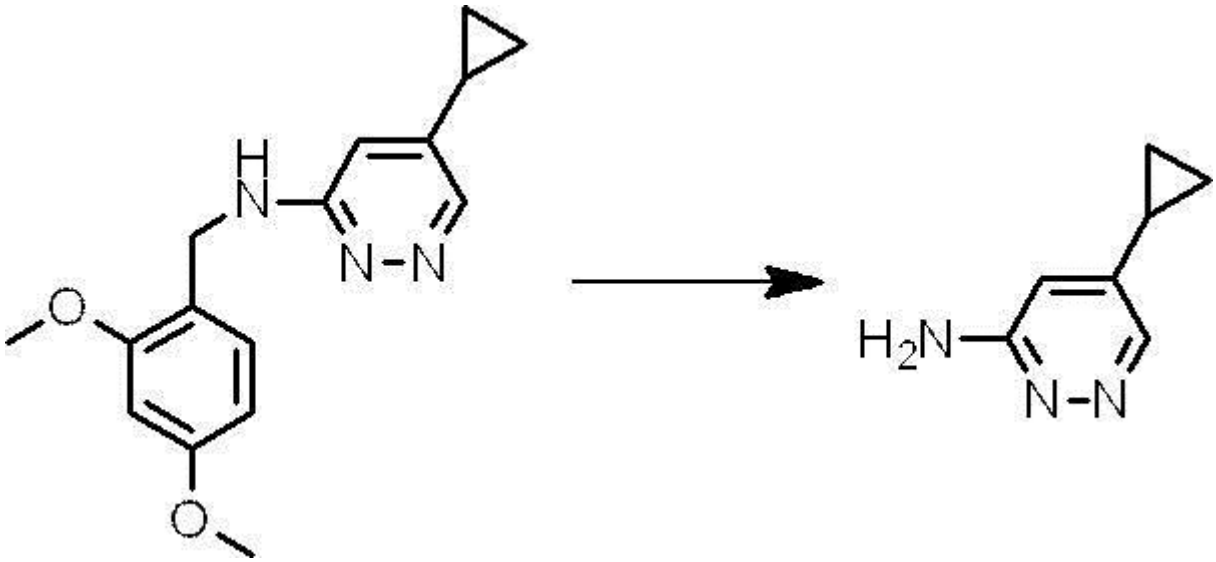
[0834] <0295-3>



[0835] Формиат аммония (120 мг), триэтиламин (200 мкл), и тетракис (трифенилфосфин)палладия (0) (50 мг) добавляли к раствору 6-хлор-5-циклопропил-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амин (300 мг) в 1,4-диоксане (1,2 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопропил-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амин (235 мг).

MS m/z (M+H): 286.

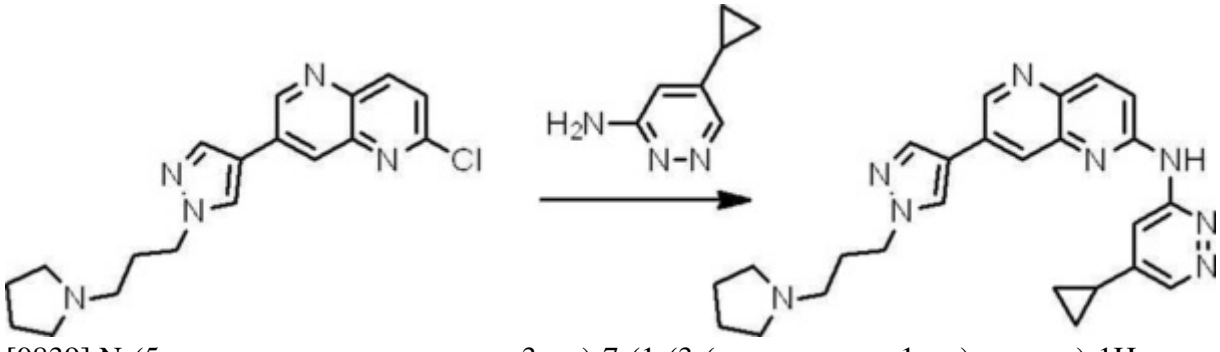
[0836] <0295-4>



[0837] Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к 5-циклопропил-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амину (235 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный продукт нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, и к нему добавляли хлороформ. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопропилпиридазин-3-амин (105 мг).

MS m/z (M+H): 136.

[0838] <0295-5>



[0839] N-(5-циклопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-

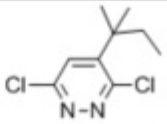
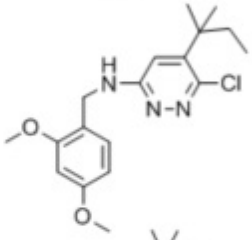
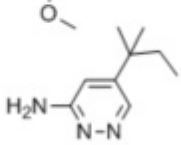
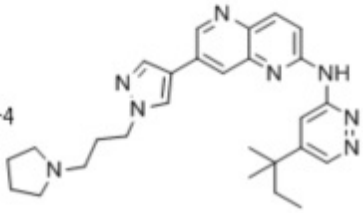
пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примерах 0015-1 и 0015-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,63 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,60 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,20 (2H, д, J=9,2 Гц), 7,66 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,47-2,38 (6H, м), 2,13-1,97 (3H, м), 1,73-1,64 (4H, м), 1,23-1,17 (2H, м), 1,04-0,96 (2H, м).

MS m/z (M+H): 441.

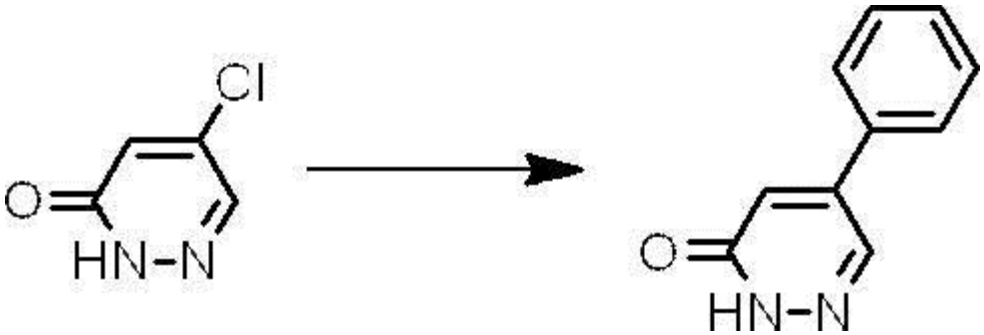
[0840] <Пример 0296>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0015-1-0015-4.

Пример No		
0296-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.42(1H,s),2.06-1.97(2H,m),1.45(6H,d,J=3.3Hz),0.74-0.66(3H,m).
0296-2		MS m/z(M+H):350.
0296-3		MS m/z(M+H):166.
0296-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.68(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.95(1H,d,J=2.0Hz),8.72(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.23(1H,d,J=9.2Hz),8.16(1H,s),8.09(1H,d,J=1.3Hz),7.76(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=7.1Hz),2.45-2.37(6H,m),2.04-1.97(2H,m),1.79-1.68(6H,m),1.37(6H,s),0.74(3H,t,J=7.4Hz). MS m/z(M+H):471.

[0841] <Пример 0297>

<0297-1>

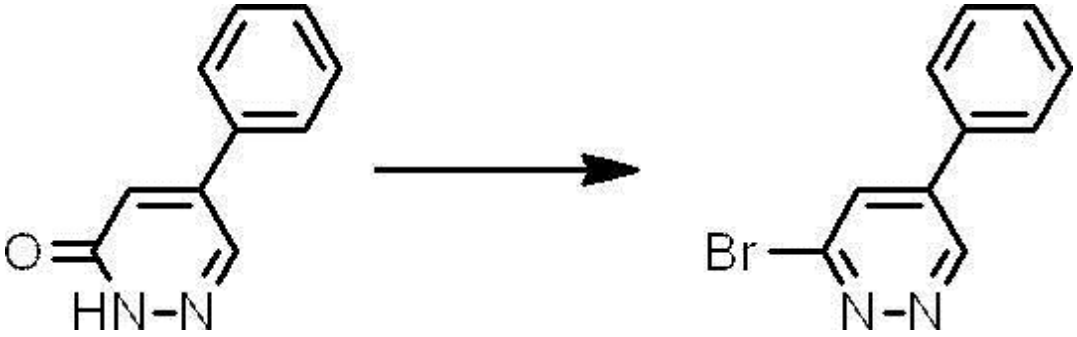


[0842] Фенилбороновую кислоту (60 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и 2 моль/л водного раствора карбоната натрия (50 мкл) добавляли к раствору 5-хлорпиридазин-3(2H)-она (50 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 130°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом

натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-фенилпиридазин-3(2H)-он (25 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 13,12 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,85-7,79 (2H, м), 7,56-7,51 (3H, м), 7,14 (1H,с).

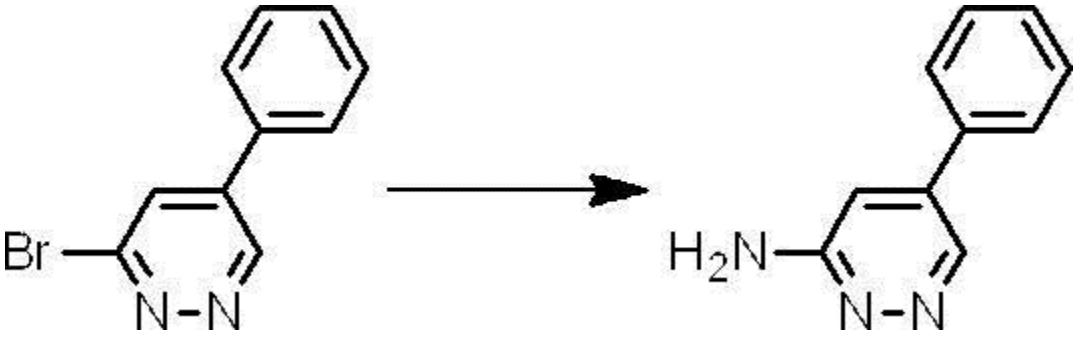
[0843] <0297-2>



[0844] Смесь 5-фенилпиридазин-3(2H)-он (25 мг) и оксибромид фосфора (1 г) перемешивали при 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь по каплям добавляли к раствору смеси метанол-вода (1:10), полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3-бром-5-фенилпиридазин (25 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,69-7,64 (2H, м), 7,61-7,53 (3H, м).

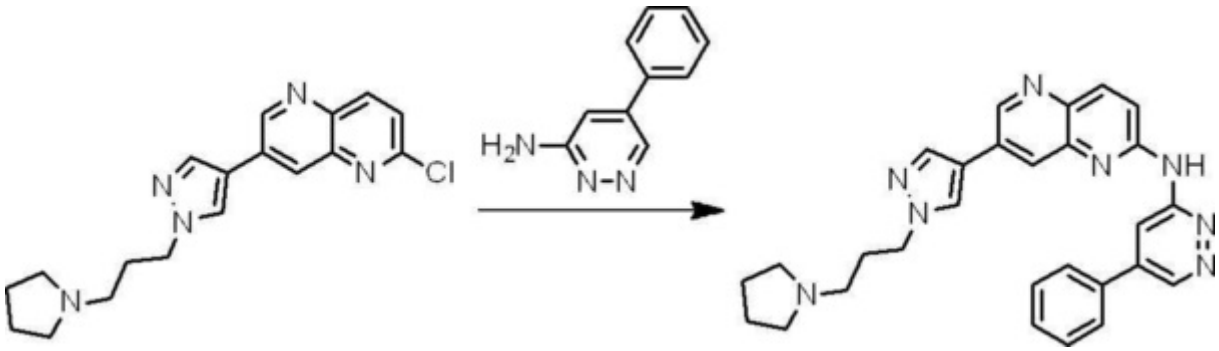
[0845] <0297-3>



[0846] 25% Аммиачная вода (1 мл) и оксид меди (I) (10 мг) добавляли к раствору 3-бром-5-фенилпиридазина (60 мг) в этиленгликоле (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 45 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали 2 моль/л хлористоводородной кислоты, и полученный продукт экстрагировали три раза этилацетатом. Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-фенилпиридазин-3-амин (45 мг).

MS m/z (M+H): 172.

[0847] <0297-4>



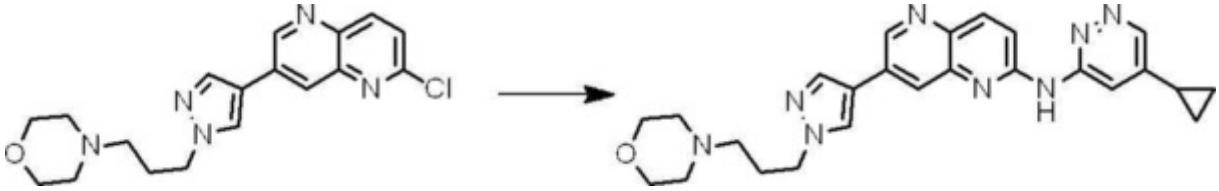
[0848] N-(5-Фенилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,87 (1H, с), 9,28 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,06 (2H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,24 (3H, дд, J=9,9,8,3 Гц), 7,97 (2H, дд, J=8,3,1,3 Гц), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,68-7,58 (3H, м), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,45-2,36 (6H, м), 2,05-1,95 (2H, м), 1,70-1,66 (4H, м).

MS m/z (M+H): 477.

[0849] <Пример 0298>

<0298-1>



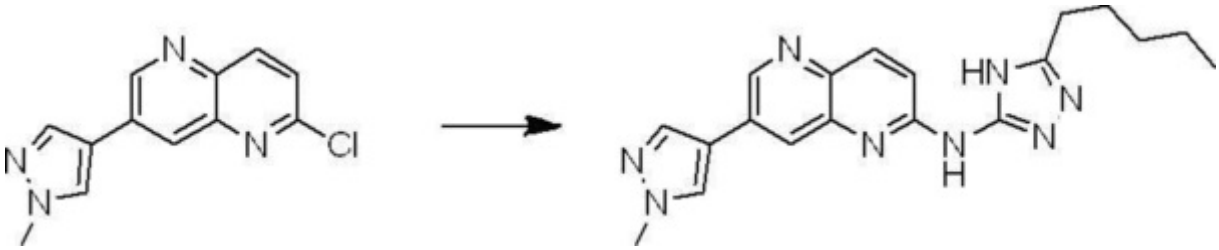
[0850] N-(5-циклопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,88 (1H, ушир.с), 8,68-8,62 (2H, м), 8,23 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,09 (1H, м), 7,97 (1H, с), 7,87 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,31 (2H, м), 3,73 (4H, м), 2,50-2,34 (6H, м), 2,13 (2H, м), 2,01 (1H, м), 1,27 (2H, м), 1,03 (2H, м).

MS m/z (M+H): 457.

[0851] <Пример 0299>

<0299-1>



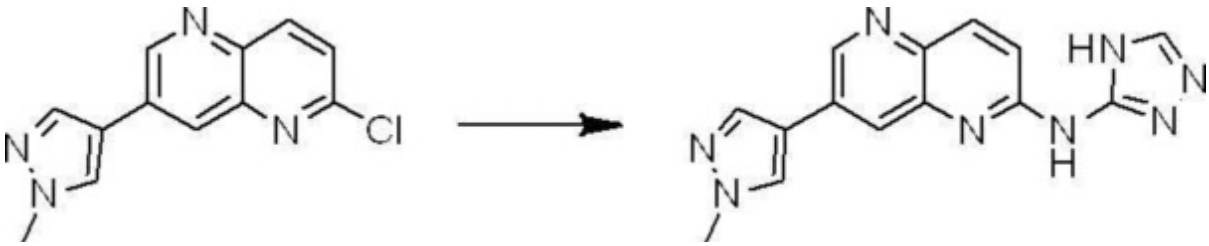
[0852] Смесь 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (45 мг), 5-пентил-4H-1,2,4-триазол-3-амин (56,7 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (21,2 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (35,1 мг), карбонат цезия (120 мг) и 1,4-диоксан (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-пентил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (4,5 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 13,16 (1H, с), 11,19 (1H, с), 9,00 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,79 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,36 (1H, с), 8,18 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,04 (1H, с), 7,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,94 (3H, с), 2,58 (2H, т, J=7,6 Гц), 1,78-1,60 (2H, м), 1,42-1,25 (4H, м), 0,97-0,80 (3H, м).

MS m/z (M+H): 363.

[0853] <Пример 0300>

<0300-1>



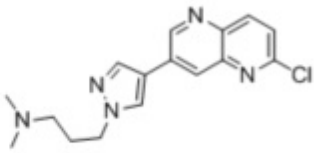
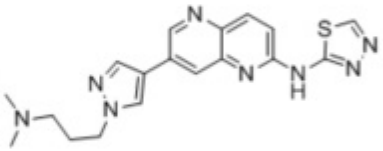
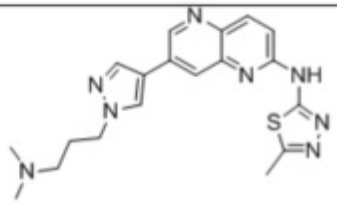
[0854] 7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0299-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 13,56 (1H, с), 11,28 (1H, с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,36 (1H, с), 8,20 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,05 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,6 Гц), 3,94 (3H, с).

MS m/z (M+H): 293.

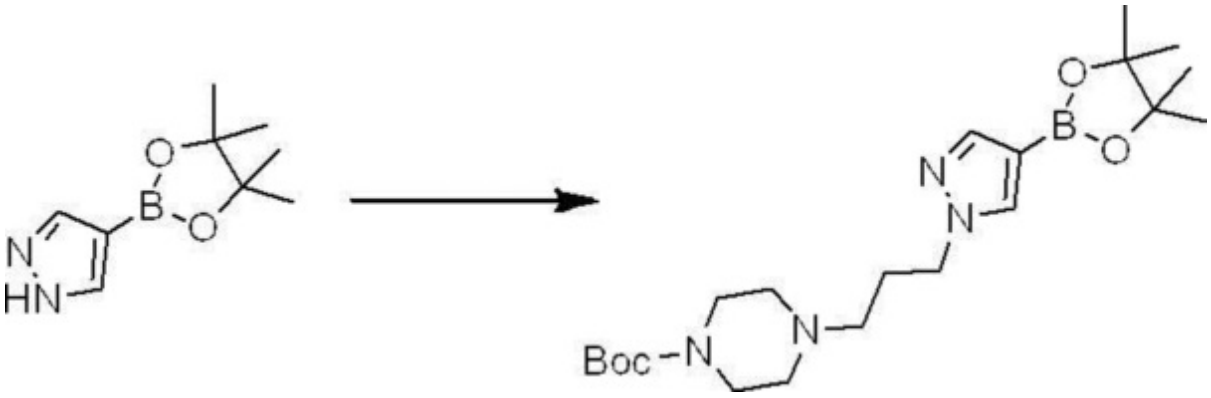
[0855] <Примеры 0301 и 0302>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No			
0301	0301-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.35(1H,d,J=2.0Hz),8.59(1H,s),8.54(1H,d,J=2.0Hz),8.43(1H,d,J=8.9Hz),8.26(1H,s),7.75(1H,d,J=8.9Hz),4.19(2H,t,J=6.9Hz),2.22(2H,t,J=6.9Hz),2.14(6H,s),2.05-1.87(2H,m).
	0301-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.23(1H,brs),9.17(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.34(1H,d,J=2.0Hz),8.28(1H,d,J=8.6Hz),8.21(1H,s),7.44(1H,d,J=8.6Hz),4.19(2H,t,J=6.9Hz),2.22(2H,t,J=6.9Hz),2.14(6H,s),2.05-1.89(2H,m). MSm/z(M+H):381.
0302	0302-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.03(1H,brs),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,s),8.33(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=8.9Hz),8.22(1H,s),7.39(1H,d,J=8.9Hz),4.19(2H,t,J=6.9Hz),2.66(3H,s),2.22(2H,t,J=6.9Hz),2.15(6H,s),2.05-1.89(2H,m). MSm/z(M+H):395.

[0856] <Пример 0303>

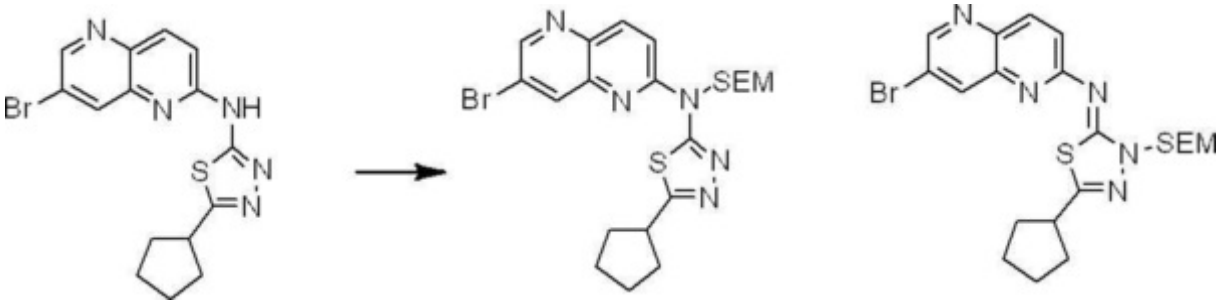
<0303-1>



[0857] Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,473 г), трет-бутил 4-(3-бромпропил)пиперазин-1-карбоксилат (0,818 г), карбонат калия (0,61 г) и N,N-диметилформамид (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов, в атмосфере азота. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли диизопропиловый эфир, твердое вещество отфильтровывали и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 4-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат (0,78 г) в виде желтого маслянного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,56 (1H, с), 7,45 (1H, с), 4,19 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,49-3,33 (4H, м), 2,44-2,26 (6H, м), 2,13-1,93 (2H, м), 1,51-1,37(21H, м).

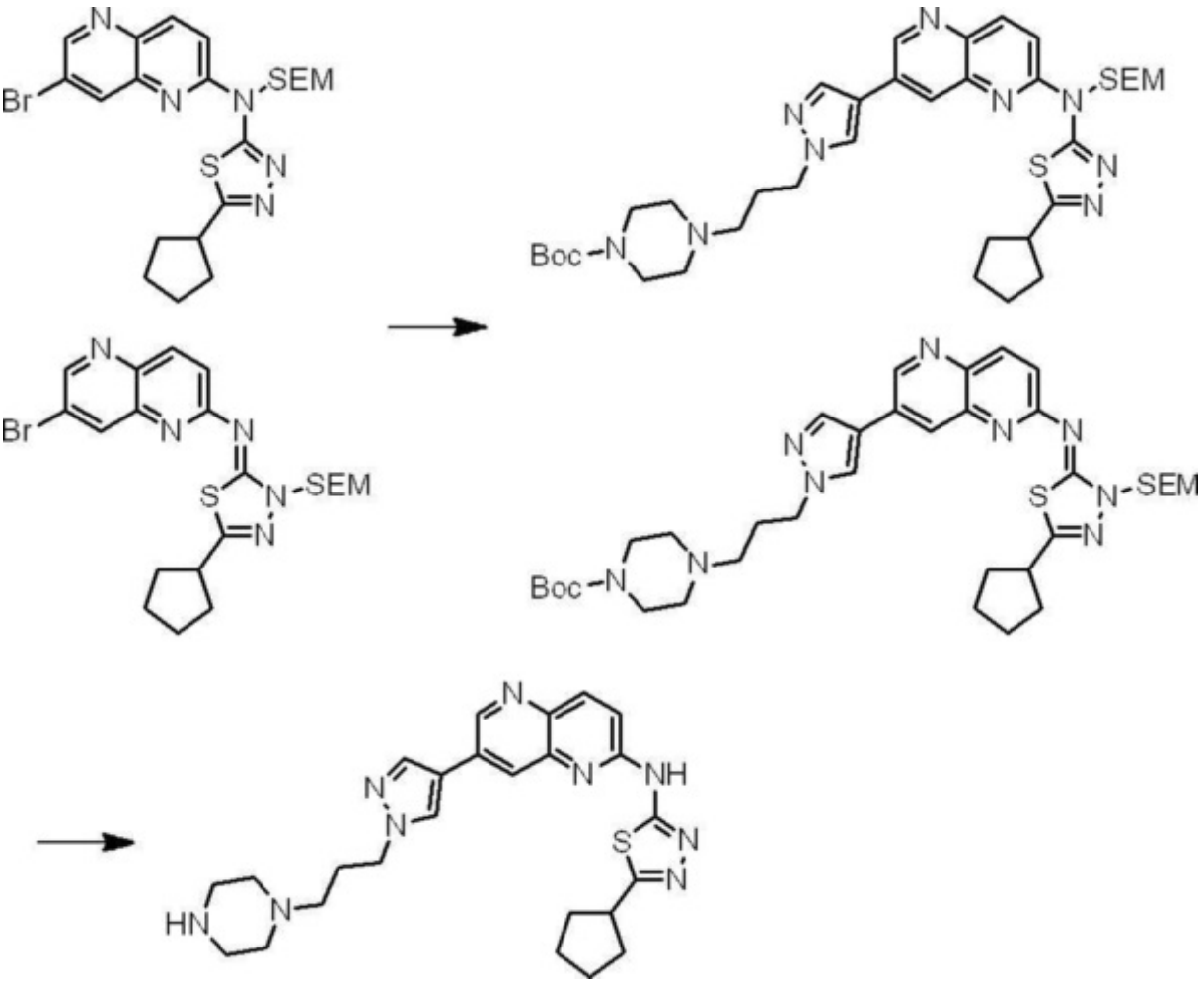
[0858] <0303-2>



[0859] 60% Гидрид натрия (40 мг) добавляли к раствору N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (0,25 г) и 2-(хлорметокси) этилтриметилсилана (125 мг) в N-метилпирролидоне (32 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (601 мг) и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амин (255 мг).

MS m/z (M+H): 506,508, 506,508.

[0860] <0303-3>



[0861] Смесь смеси (30 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, трет-бутил 4-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (29,9 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (4,2 мг), карбоната натрия (12,5 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, смесь (29,8 мг) трет-бутил 4-(3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилата и (Z)-трет-бутил 4-(3-(4-(6-((5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого маслянного вещества.

4 моль/л Хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору полученной смеси (29,8 мг) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли метанол и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия для нейтрализации, и воду дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-

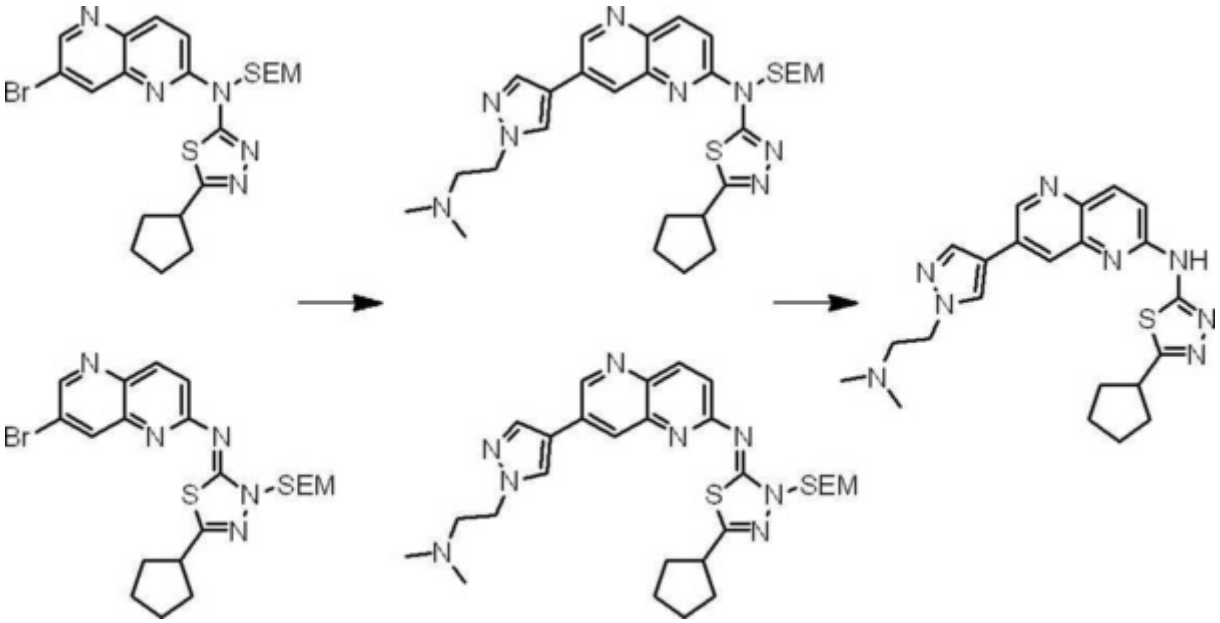
2-амин (5,9 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,07 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,57 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,28-8,20 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,20 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,60-3,35 (1H, м), 2,69 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,38-1,61(16H, м).

MS m/z (M+H): 490.

[0862] <Пример 0304>

<0304-1>



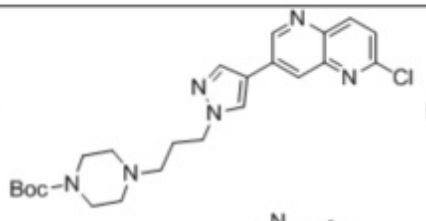
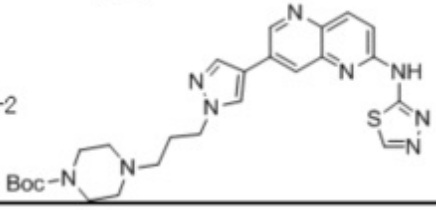
[0863] 5-Циклопентил-N-(7-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0303-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,05 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,29-8,19 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,26 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,55-3,40 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,31-2,06 (8H, м), 1,98-1,59 (6H, м).

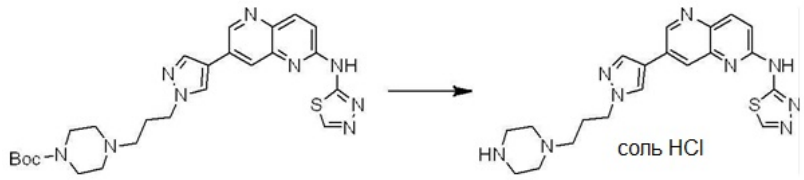
MS m/z (M+H): 435.

[0864] <Пример 0305 и 0305-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0305	0305-1	 MS m/z (M+H): 457,459.
	0305-2	 MS m/z (M+H): 522.

[0865] <0305-3>



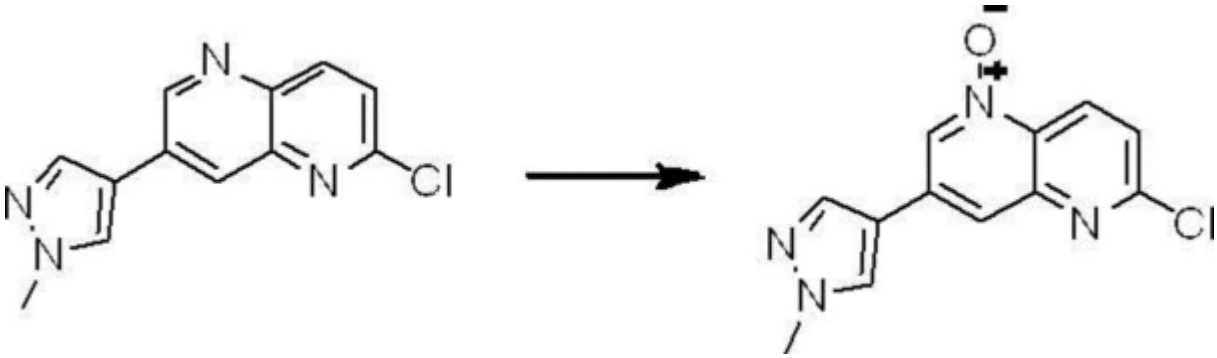
[0866] 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(3-(4-(6-((1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилата (59,8 мг) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 2 часов. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали метанолом, получая, таким образом, гидрохлорид N-(7-(1-(3-(пиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (38,4 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,46 (2H, ушир.с), 9,20 (1H, с), 9,14 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,63 (1H, с), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35-8,25 (2H, м), 7,48 (1H, д,=8,6 Гц), 4,32 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,84-3,09(10H, м), 2,43-2,22 (2H, м).

MS m/z (M+H): 422.

[0867] <Пример 0306>

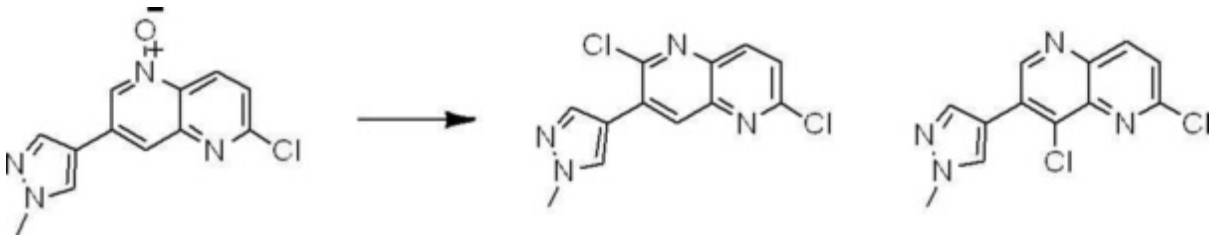
<0306-1>



[0868] 70% Мета-хлорпероксибензоидную кислоту (200 мг) добавляли к раствору 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (200 мг) в дихлорметане (4 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К ним добавляли 70% мета-хлорпероксибензойную кислоту (200 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К ним добавляли 70% мета-хлорпероксибензойную кислоту (200 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и к ним добавляли 70% мета-хлорпероксибензойную кислоту (400 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и натрий сульфит, и к ним добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали водным раствором насыщенного гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксид (240 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 261,263.

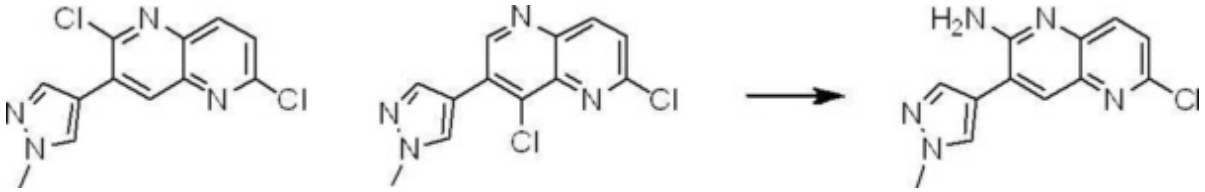
[0869] <0306-2>



[0870] Оксихлорид фосфора (2 мл) добавляли к 6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксиду (240 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в воду. Полученный продукт нейтрализовали путем добавления карбоната натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, смесь (210 мг) 2,6-дихлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин и 2,8-дихлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 279,281.

[0871] <0306-3>



[0872] Смесь смеси (200 мг) 2,6-дихлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина и 2,8-дихлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина, 1,4-диоксана (5 мл) и 25% водного раствора аммиака (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 часов и перемешивали при 140°C в течение 2 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (46,9 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 260,262.

[0873] <0306-4>

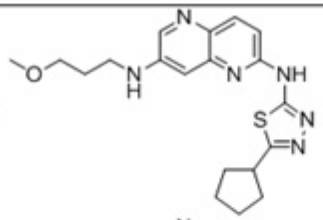
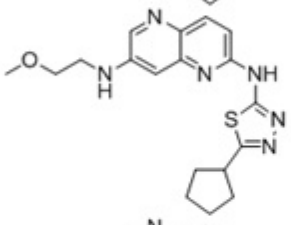
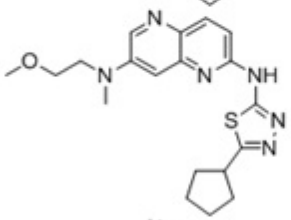
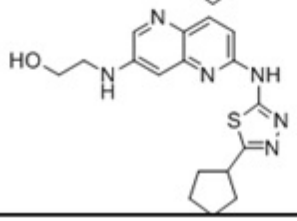
[0874] 7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N^2-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1,5-нафтиридин-2,6-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,82 (1H, с), 9,03 (1H, с), 8,20 (1H, с), 7,94-7,79 (3H, м), 7,30 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,13 (2H, ушир.с), 3,92 (3H, с).

MS m/z (M+H): 325.

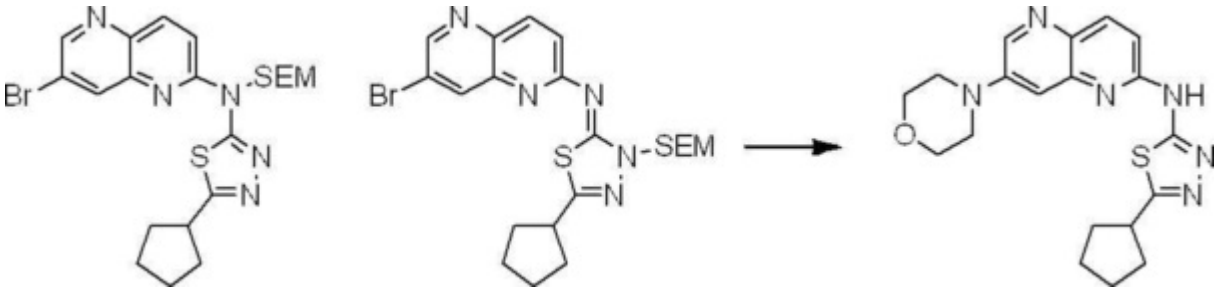
[0875] <Примеры 0307-0310>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0053-1 и 0053-2.

Пример No.			
0307	0307-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.75(1H,brs),8.30(1H,d,J=2.6Hz),8.01(1H,d,J=8.9Hz),7.03(1H,d,J=8.9Hz),6.92(1H,d,J=2.6Hz),6.61(1H,t,J=5.3Hz),3.54-3.39(3H,m),3.29(3H,s),3.27-3.15(2H,m),2.22-2.04(2H,m),1.94-1.60(8H,m). MSm/z(M+H):385.
0308	0308-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.75(1H,s),8.36(1H,d,J=2.3Hz),8.01(1H,d,J=9.2Hz),7.03(1H,d,J=9.2Hz),6.96(1H,d,J=2.3Hz),6.63(1H,t,J=5.3Hz),3.59(2H,t,J=5.6Hz),3.53-3.41(1H,m),3.40-3.27(5H,m),2.23-2.03(2H,m),1.95-1.59(6H,m). MSm/z(M+H):371.
0309	0309-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.79(1H,s),8.55(1H,d,J=2.6Hz),8.05(1H,d,J=8.6Hz),7.13-7.05(2H,m),3.73(2H,t,J=5.3Hz),3.57(2H,t,J=5.3Hz),3.53-3.39(1H,m),3.26(3H,s),3.09(3H,s),2.22-2.04(2H,m),1.93-1.59(6H,m). MSm/z(M+H):385.
0310	0310-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ 11.73(1H,brs),8.34(1H,d,J=2.6Hz),8.00(1H,d,J=8.6Hz),7.03(1H,d,J=8.6Hz),6.94(1H,d,J=2.6Hz),6.59(1H,t,J=5.6Hz),4.83(2H,t,J=5.6Hz),3.65(2H,dt,J=5.6,5.6Hz),3.53-3.39(1H,m),2.24-2.03(2H,m),1.96-1.54(6H,m). MSm/z(M+H):357.

[0876] <Пример 0311>

<0311-1>



[0877] Смесь смеси (20 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, морфолина (6,9 мкл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (2,3 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (3,8 мг), трет-бутоксида натрия (7,6 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 4,5 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол (1 мл) и 4 моль/л раствор хлористый водород/1,4-диоксан (1 мл), а затем перемешивали при 40°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли метанол и триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель),

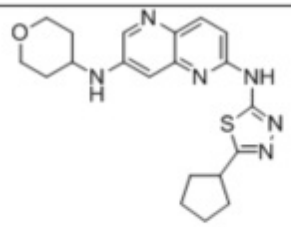
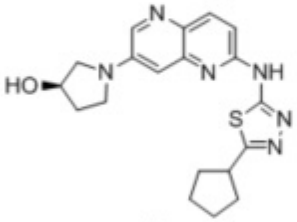
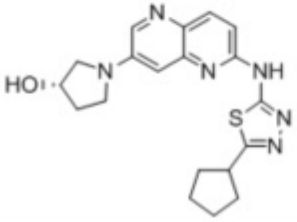
получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-морфолино-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (9,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,88 (1H, ушир.с), 8,72 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,13 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,38 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,20 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,87-3,75 (4H, м), 3,52-3,28(5H, м), 2,22-2,06 (2H, м), 1,94-1,61 (6H, м).

MS m/z (M+H): 383.

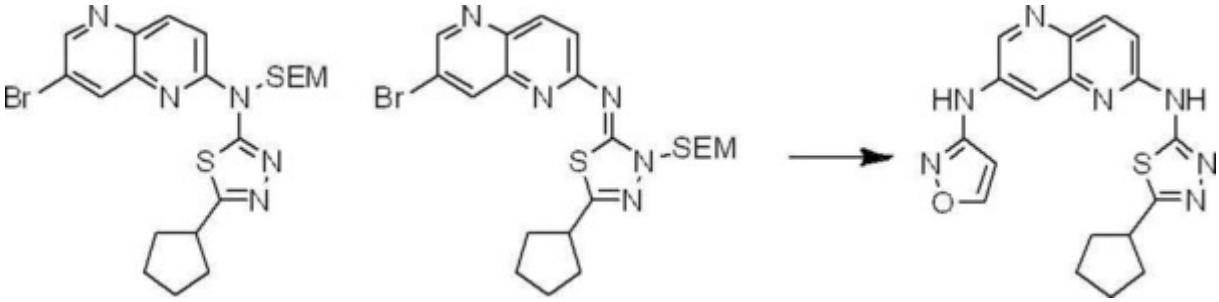
[0878] <Примеры 0312-0314>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0311-1.

Пример No		
0312	0312-1	 1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.75(1H,s),8.32(1H,d,J=2.6Hz),8.00(1H,d,J=9.2Hz),7.08-6.99(2H,m),6.54(1H,d,J=7.9Hz),3.96-3.83(2H,m),3.80-3.61(1H,m),3.58-3.28(3H,m),2.21-2.06(2H,m),2.03-1.60(8H,m),1.55-1.36(2H,m). MSm/z(M+H):397.
0313	0313-1	 1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.78(1H,brs),8.35(1H,d,J=2.6Hz),8.05(1H,d,J=8.6Hz),7.06(1H,d,J=8.6Hz),6.94(1H,d,J=2.6Hz),5.06(1H,d,J=4.0Hz),4.52-4.42(1H,m),3.66-3.20(5H,m),2.24-1.57(10H,m). MSm/z(M+H):383.
0314	0314-1	 1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 11.78(1H,brs),8.35(1H,d,J=2.6Hz),8.05(1H,d,J=8.6Hz),7.06(1H,d,J=8.6Hz),6.94(1H,d,J=2.6Hz),5.06(1H,d,J=4.0Hz),4.52-4.42(1H,m),3.66-3.20(5H,m),2.24-1.57(10H,m). MSm/z(M+H):383.

[0879] <Пример 0315>

<0315-1>



[0880] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (30 мг), изоксазол-3-амин (9,9 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (3,4 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (5,6 мг), карбонат цезия (38,4 мг) и 1,4-диоксан (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 14,5 часов в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли метанол

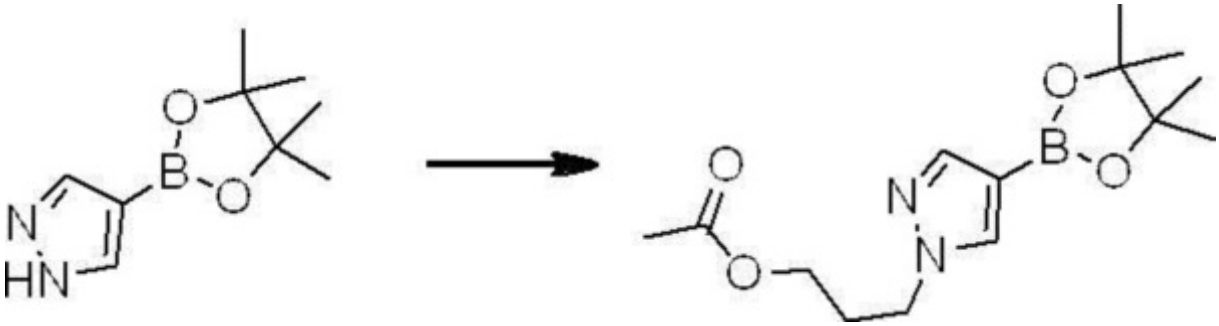
и триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(изоксазол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (4,4 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,95 (1H, ушир.с), 10,00 (1H, с), 8,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,69 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,18 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,36 (1H, д, J=1,3 Гц), 3,57-3,39 (1H, м), 2,24-2,06 (2H, м), 1,96-1,60 (6H, м).

MS m/z (M+H): 380.

[0881] <Пример 0316>

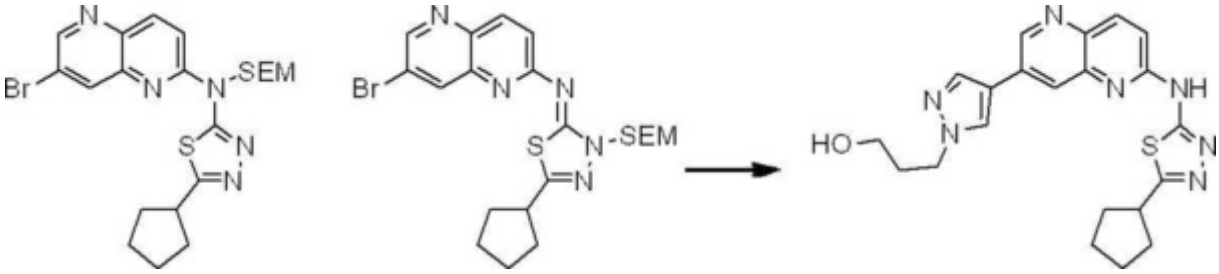
<0316-1>



[0882] Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (0,867 г), 3-бромпропил ацетата (0,970 г), карбоната калия (1,85 г) и ацетонитрила (4 мл) перемешивали при 65°C в течение 16,5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил ацетат (1,24 г) в виде желтого маслянного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,79 (1H, с), 7,69 (1H, с), 4,23 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,05 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,26-2,14 (2H, м), 2,05 (3H, с), 1,32(12H,с).

[0883] <0316-2>



[0884] Смесь смеси (100 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил ацетата (87,1 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (13,9 мг), карбоната натрия (41,8 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 150°C в течение 30 минут в атмосфере азота, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол (1 мл) и 4 моль/л раствор хлористый водород/1,4-диоксан (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

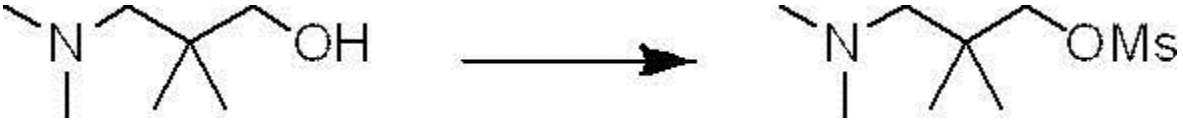
Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли метанол и триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (20,1 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28-8,21 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,64 (1H, т, J=5,0 Гц), 4,24 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,56-3,36 (3H, м), 2,25-1,62(10H, м).

MS m/z (M+H): 422.

[0885] <Пример 0317>

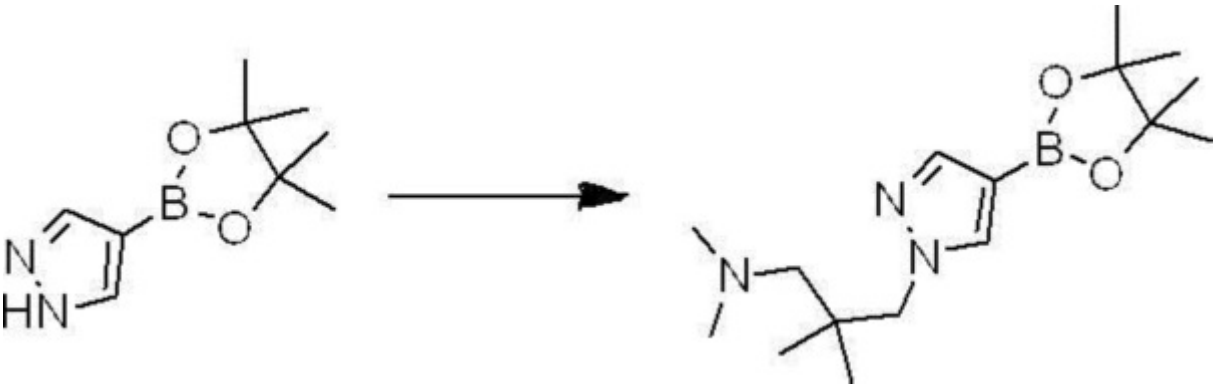
<0317-1>



[0886] Метансульфонилхлорид (0,326 мл) добавляли к раствору 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропан-1-ола (0,50 г) в пиридине (3,8 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, и затем к ней добавляли хлорид натрия и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом, получая, таким образом, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил метансульфонат (0,327 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,32 (4H, с), 3,49 (6H, с), 2,74 (3H, с), 1,46 (6H, с).

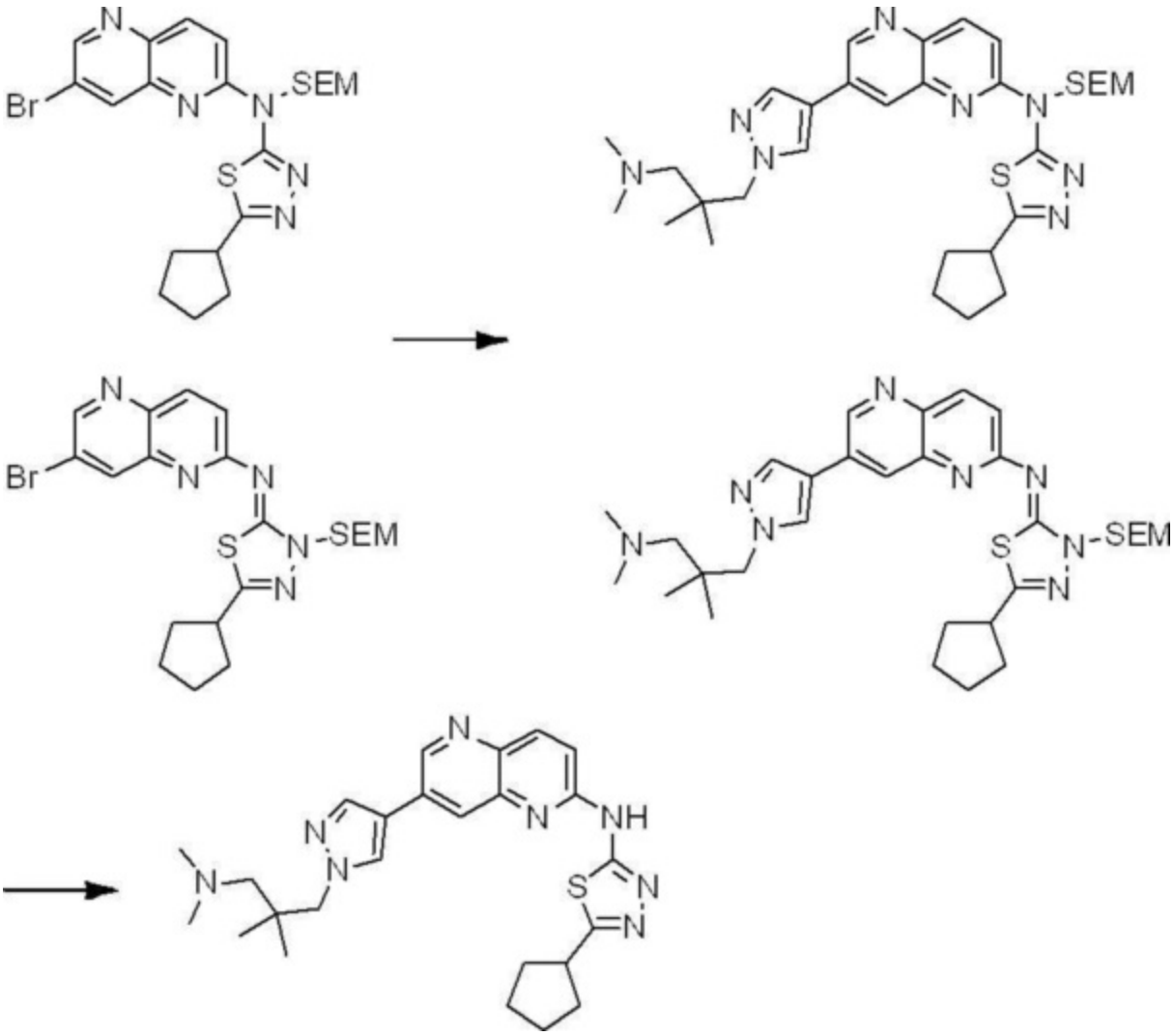
[0887] <0317-2>



[0888] N,N,2,2-тетраметил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-амин получали в виде бесцветного масляного вещества так же, как описано в примере 0316-1.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,76 (1H, с), 7,65 (1H, с), 4,02 (2H, с), 2,31 (6H, с), 2,16 (2H, с), 1,32 (12H, с), 0,90 (6H, с).

[0889] <0317-3>



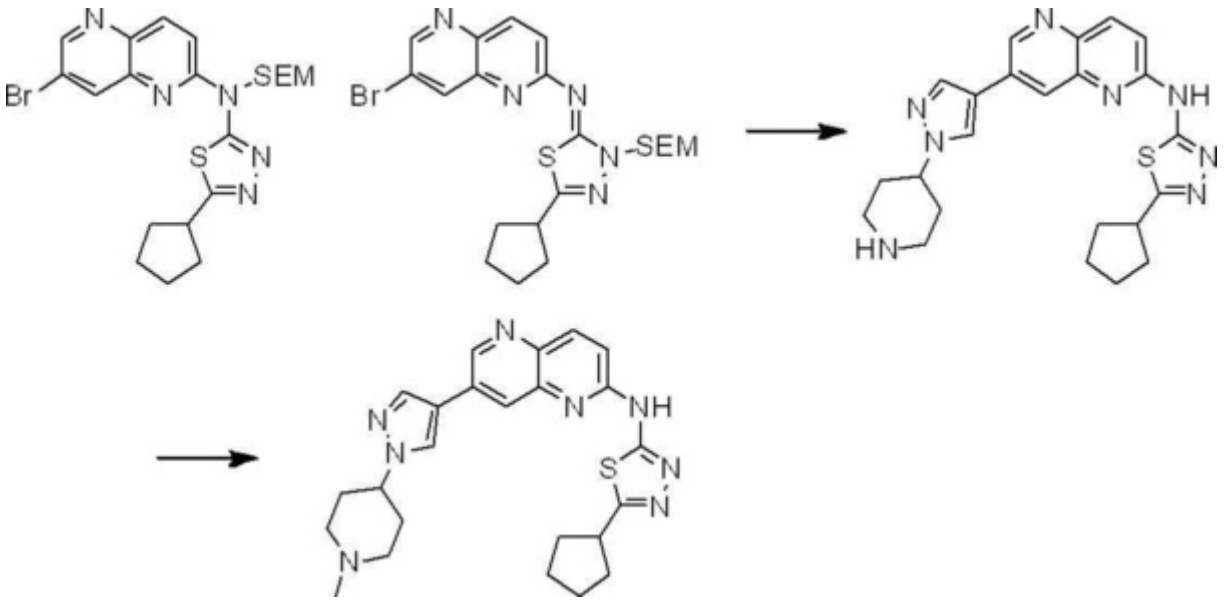
[0890] 5-Циклопентил-N-(7-(1-(3-(диметиламино)-2,2-диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0303-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, ушир.с), 9,09 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,52 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,28-8,20 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,06 (2H, с), 3,54-3,37 (1H, м), 2,30 (6H, с), 2,25-2,05 (4H, м), 1,98-1,63 (6H, м), 0,89 (6H, с).

MS m/z (M+H): 477.

[0891] <Пример 0318>

<0318-1>



[0892] Смесь смеси (30 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, бис(пинаколато)дибора (22,5 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен) палладия (II) (4,8 мг), ацетата калия (11,6 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. К реакционной смеси добавляли бис(пинаколато)дибор (22,5 мг), дихлорид (1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (4,8 мг) и ацетат калия (11,6 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 14 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли карбонат натрия (31,4 мг), трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (33,5 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (4,2 мг) и воды (0,1 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 23 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол (1 мл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, и перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли метанол и триэтиламин, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Полученный 5-циклопентил-N-(7-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин растворяли в смеси метанола (0,5 мл) и дихлорметана (0,5 мл), и к ним добавляли от 36 до 38% водный раствор формальдегида (0,5 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (20 мг) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (3,5 мг) в виде желтого твердого вещества.

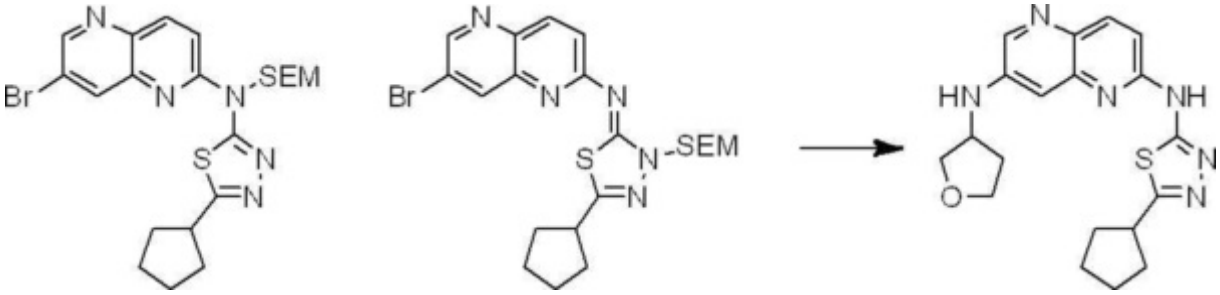
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, ушир.с), 9,09 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,65 (1H, с), 8,34 (1H,

д, J=1,7 Гц), 8,28-8,18 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,27-4,07 (1H, м), 3,57-3,38 (1H, м), 2,98-2,80 (2H, м), 2,31-1,60(17H, м).

MS m/z (M+H): 461.

[0893] <Пример 0319>

<0319-1>



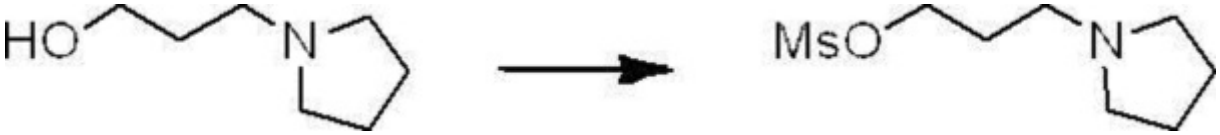
[0894] Смесь смеси (20 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, тетрагидрофуран-3-амина (6,9 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3,6 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (3,8 мг), карбоната цезия (25,7 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол (1 мл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (2,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,76 (1H, ушир.с), 8,31 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,01 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,05 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 6,84 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,27-4,14 (1H, м), 3,96 (1H, дд, J=8,9,5,6 Гц), 3,92-3,83 (1H, м), 3,78 (1H, тд, J=8,3, 5,5 Гц), 3,63 (1H, дд, J=8,9, 3,6 Гц), 3,52-3,38 (1H, м), 2,36-2,21 (1H, м), 2,20-2,04 (2H, м), 1,93-1,60(7H, м).

MS m/z (M+H): 383.

[0895] <Пример 0320>

<0320-1>

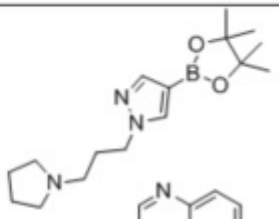
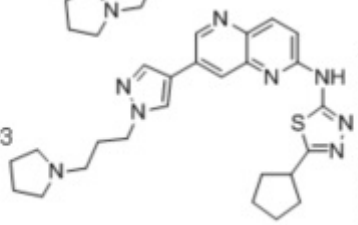


[0896] Пиридин (2,1 мл) и метансульфонилхлорид (1,0 мл) добавляли к раствору 3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-ола (1,14 г) в дихлорметане (18 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали в течение 30 минут на ледяной бане. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 3-(пирролидин-1-ил)пропил метансульфонат (1,60 г) в виде желтого маслянного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,32 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,02 (3H, с), 2,56 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,53-2,44 (4H, м), 2,03-1,88 (2H, м), 1,86-1,71 (4H, м).

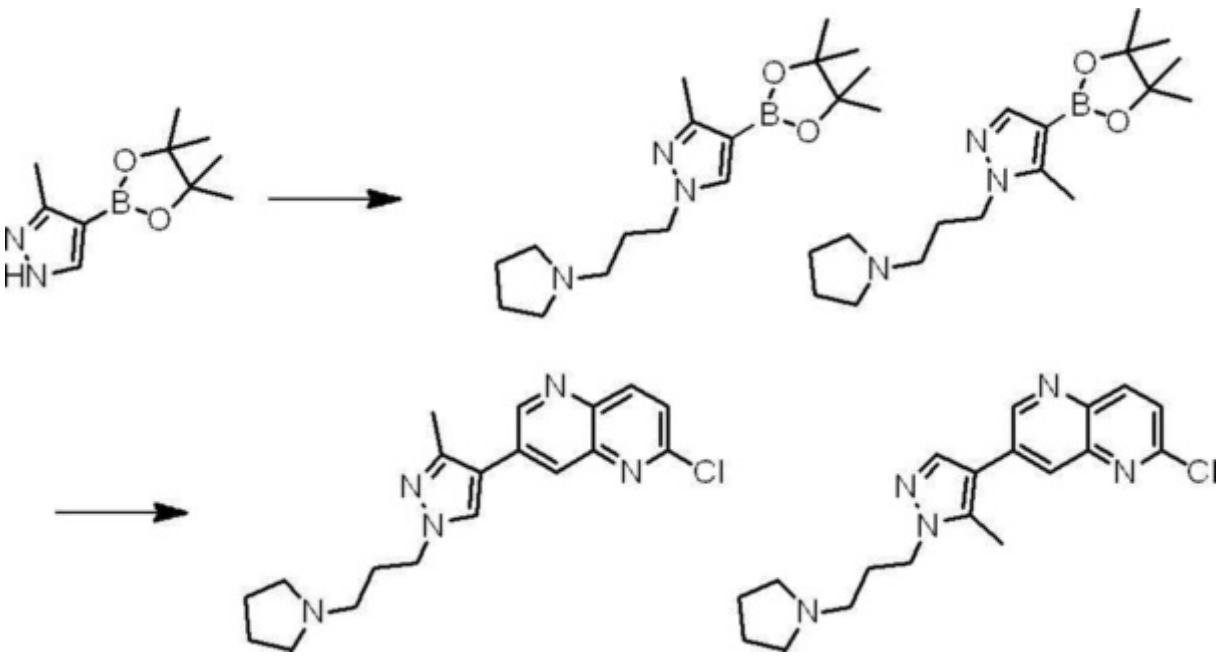
[0897] <0320-2 и 0320-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0316-1 и 0303-3.

Пример No		
0320-2		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.78(1H,s),7.69(1H,s),4.20(2H,t,J=6.9Hz),2.53-2.37(6H,m),2.14-1.98(2H,m),1.84-1.69(4H,m),1.32(12H,s).
0320-3		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.04(1H,brs),9.08(1H,d,J=1.7Hz),8.57(1H,s),8.33(1H,d,J=1.7Hz),8.30-8.16(2H,m),7.39(1H,d,J=8.6Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.57-3.34(1H,m),2.62-2.83(6H,m),2.26-1.52(14H,m). MSm/z(M+H):475.

[0898] <Пример 0321>

<0321-1>



[0899] Смесь 3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола и 5-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола получали в виде бесцветного масляного вещества так же, как описано в примере 0316-1.

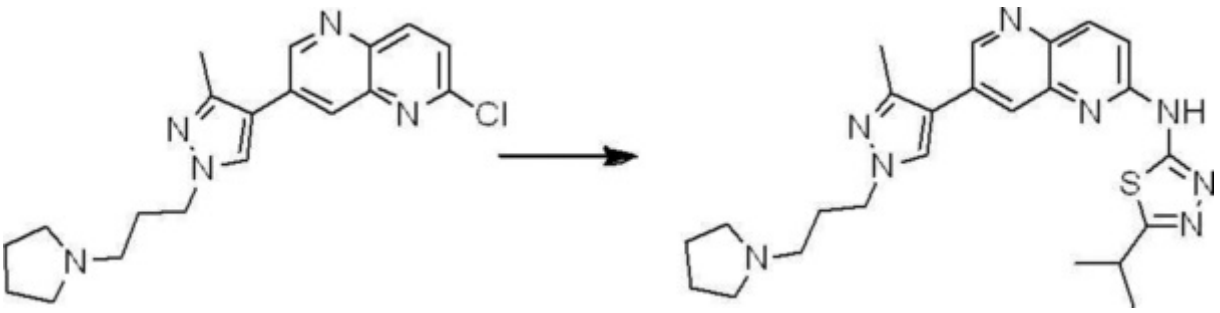
Смесь полученной смеси (59,8 мг) 3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола и 5-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола, 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (38,0 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (11,1 мг), карбоната натрия (33,1 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 64 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Затем полученный остаток

очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), полученный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (12,2 мг) в виде бесцветного масляного вещества и 2-хлор-7-(5-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (9,4 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

2-Хлор-7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин MS m/z (M+H): 356,358.

2-Хлор-7-(5-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин MS m/z (M+H): 356,358.

[0900] <0321-3>



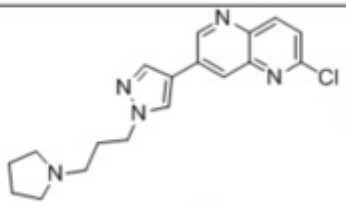
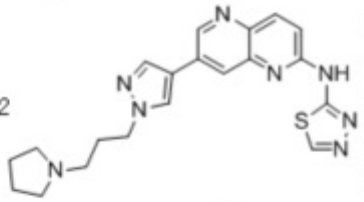
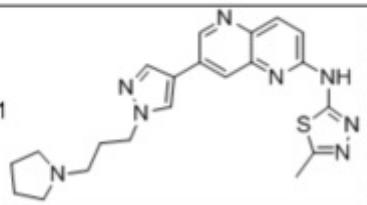
[0901] Смесь 2-хлор-7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (12,2 мг), 5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (9,8 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3,1 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (4,0 мг), карбоната цезия (22,4 мг) и 1,4-диоксана (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 13 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(3-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (9,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06 (1H, ушир.с), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,31 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,42 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,13 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,42-3,30 (1H, м), 2,47-2,35 (9H, м), 2,05-1,91 (2H, м), 1,75-1,63 (4H, м), 1,40 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 463.

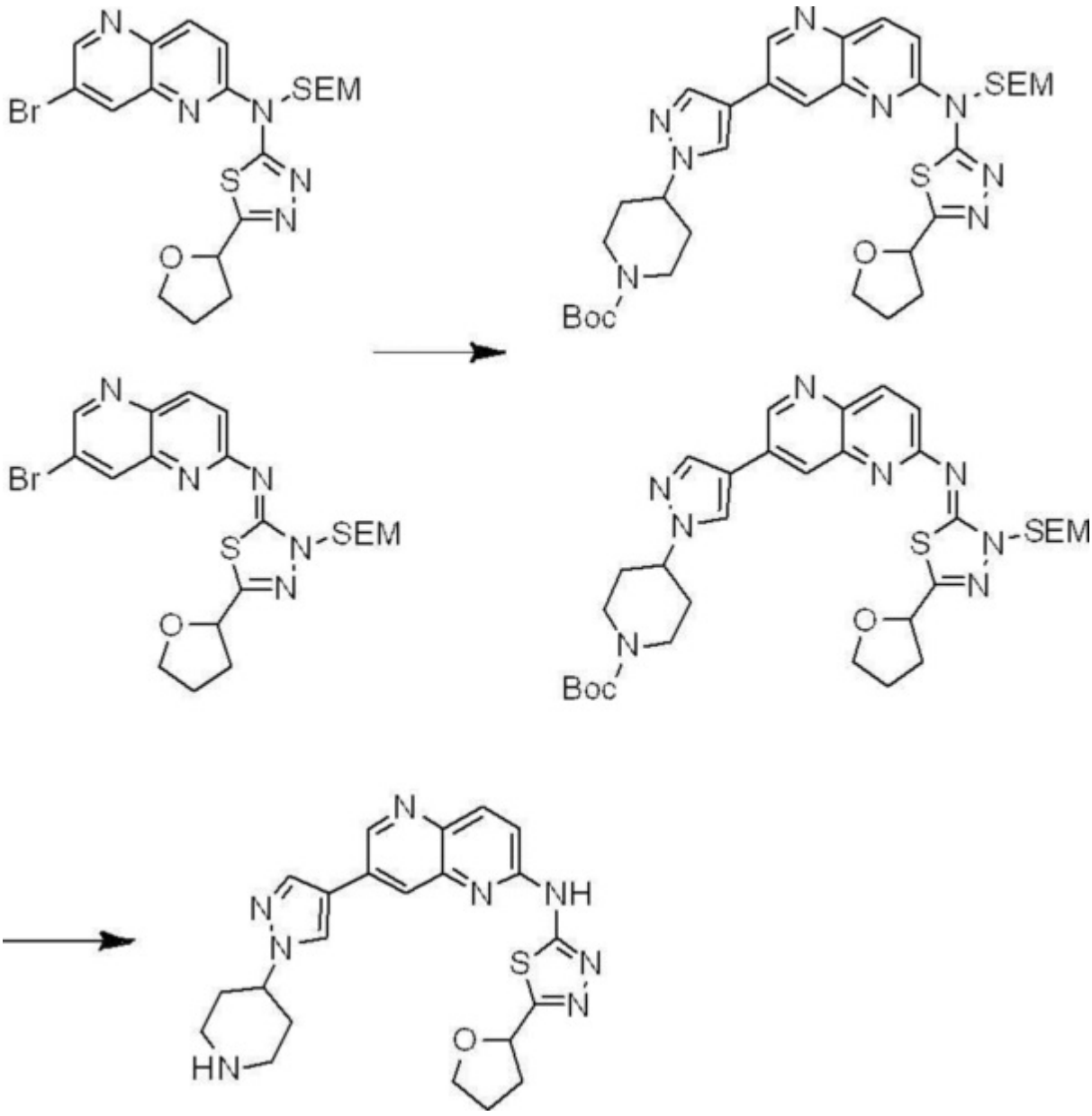
[0902] <Примеры 0322 и 0323>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No			
0322	0322-1		MSm/z(M+H):342,344.
	0322-2		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.23(1H,brs),9.17(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.34(1H,d,J=2.0Hz),8.28(1H,d,J=9.2Hz),8.21(1H,s),7.44(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=7.3Hz),2.48-2.34(6H,m),2.10-1.94(2H,m),1.77-1.60(4H,m). MSm/z(M+H):407.
0323	0323-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.02(1H,brs),9.08(1H,d,J=1.7Hz),8.58(1H,s),8.33(1H,d,J=1.7Hz),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.22(1H,s),7.39(1H,d,J=8.6Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),2.66(3H,s),2.49-2.34(6H,m),2.10-1.94(2H,m),1.77-1.60(4H,m). MSm/z(M+H):421.

[0903] <Пример 0324>

<0324-1>



[0904] Раствор смеси (30 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-(тетрагидрофуран-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, бис(пинаколато)дибора (22,5 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (4,8 мг) и ацетата калия (11,6 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (33,4 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (4,2 мг), карбонат натрия (31,3 мг) и воду (0,1 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, смесь (61,2 мг) трет-бутил 4-(4-(6-((5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата и (Z)-трет-бутил 4-(4-(6-((5-(тетрагидрофуран-2-ил)-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде коричневого

масляного вещества.

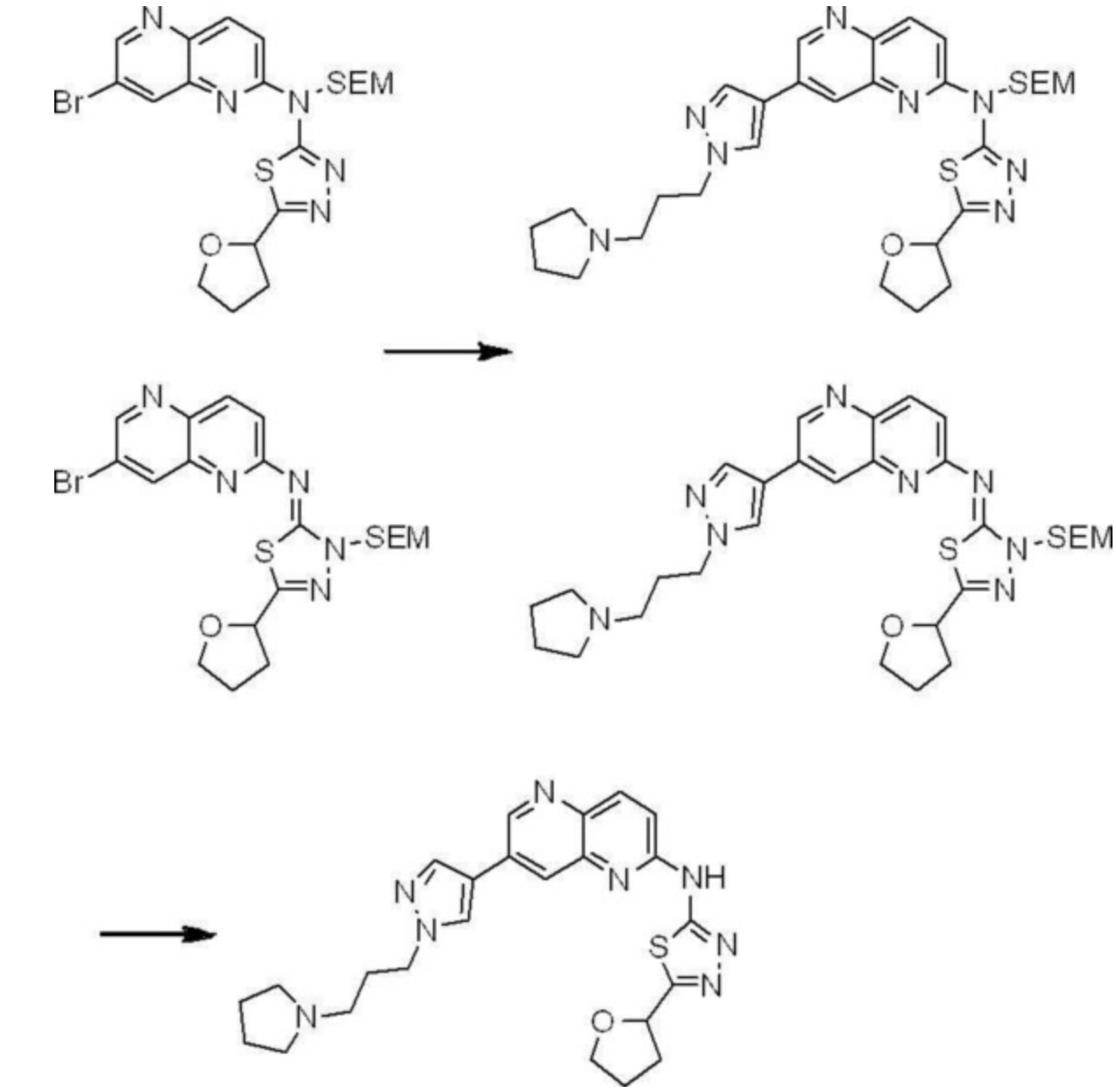
4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору полученной смеси (20 мг) в этаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,4 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,65 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,30-8,21 (2H, м), 7,41 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,24 (1H, дд, J=7,3,5,9 Гц), 4,36-4,20 (1H, м), 4,07-3,96 (1H, м), 3,95-3,83 (1H, м), 3,17-3,04 (2H, м), 2,75-2,60 (2H, м), 2,46-2,32 (1H, м), 2,30-2,13 (1H, м), 2,11-1,96 (4H, м), 1,96-1,79 (2H, м).

MS m/z (M+H): 449.

[0905] <Пример 0325>

<0325-1>



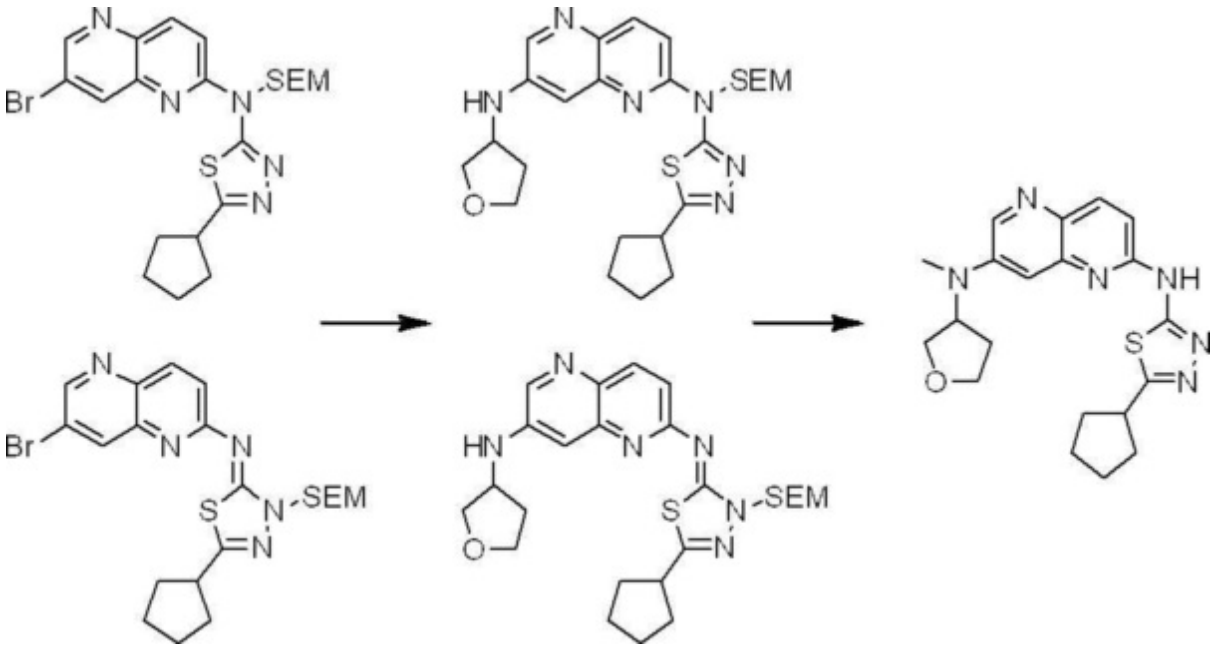
[0906] N-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0303-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,12 (1H, ушир.с), 9,09 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,59 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=1,7 Гц), 8,27 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,24 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 5,24 (1H, дд, J=7,3,5,9 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,07-3,96 (1H, м), 3,94-3,83 (1H, м), 2,61-2,32(7H, м), 2,31-2,13 (1H, м), 2,12-1,95 (4H, м), 1,79-1,58 (4H, м).

MS m/z (M+H): 477.

[0907] <Пример 0326>

<0326-1>



[0908] Смесь смеси (20 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, тетрагидрофуран-3-амина (6,9 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3,6 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (3,8 мг), карбоната цезия (25,7 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, смесь (13,7 мг) N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-(тетрагидрофуран-3-ил)-N^2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамина и (Z)-N^2-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-N^7-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамина в виде желтого маслянного вещества.

60% Гидрид натрия (1,6 мг) добавляли к раствору полученной смеси в тетрагидрофуране (1 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут, и к ним добавляли йодметан (6,6 мл) на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол (1 мл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^2-(5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-N^7-метил-N^7-(тетрагидрофуран-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (7,6 мг) в виде белого твердого вещества.

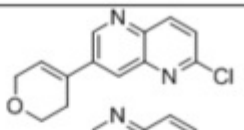
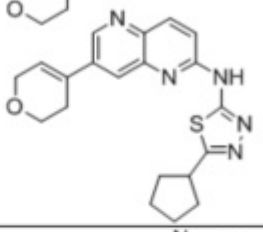
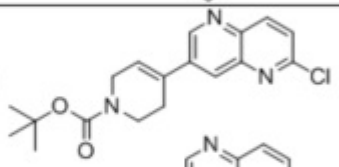
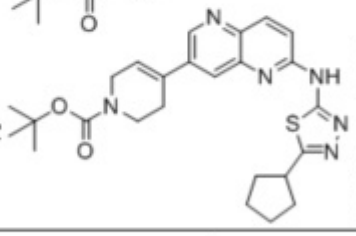
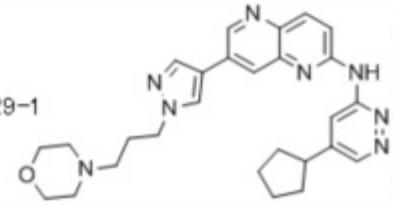
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,82 (1H, с), 8,66 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,08 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,22 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,95-4,78 (1H, м), 4,07-3,92 (1H, м), 3,89-3,75 (2H, м), 3,73-3,58 (1H, м), 3,55-3,38 (1H, м), 2,96 (3H, с), 2,39-2,23 (1H, м), 2,22-2,03 (2H, м),

2,01-1,56(7H, м).

MS m/z (M+H): 397.

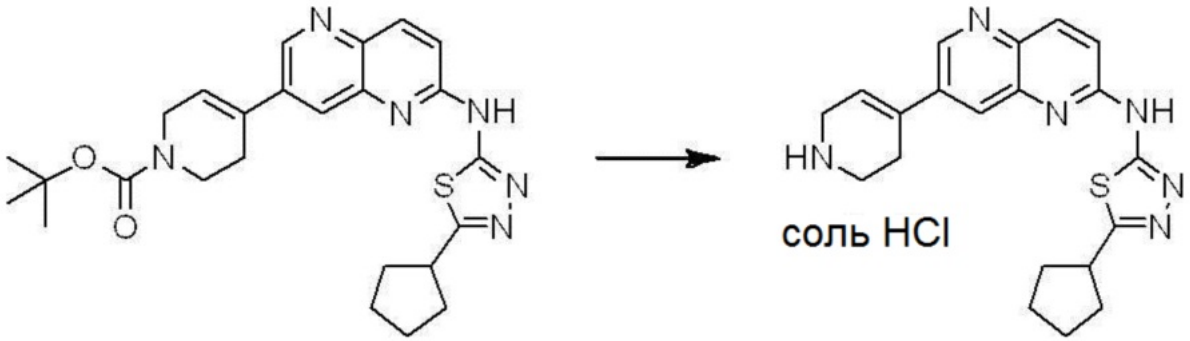
[0909] <Примеры 0327-0329>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0327	0327-1 	MSm/z(M+H):247.
	0327-2 	1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.05(1H,s),8.98(1H,d,J=2.3Hz),8.27(1H,d,J=8.9Hz),8.10(1H,d,J=2.3Hz),7.43(1H,d,J=8.9Hz),6.72-6.64(1H,m),4.36-4.27(2H,m),3.90(2H,t,J=5.6Hz),3.57-3.39(1H,m),2.70-2.58(2H,m),2.23-2.04(2H,m),1.96-1.58(6H,m). MSm/z(M+H):380.
0328	0328-1 	MSm/z(M+H):346.
	0328-2 	1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.05(1H,brs),8.95(1H,d,J=2.0Hz),8.27(1H,d,J=9.2Hz),8.11(1H,d,J=2.0Hz),7.43(1H,d,J=9.2Hz),6.65-6.46(1H,m),4.17-4.02(2H,m),3.68-3.55(2H,m),3.55-3.39(1H,m),2.71-2.59(2H,m),2.24-2.06(2H,m),1.96-1.61(6H,m),1.45(9H,s). MSm/z(M+H):479.
0329	0329-1 	1H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.12(1H,brs),8.92(1H,d,J=1.8Hz),8.86(1H,m),8.82(1H,d,J=2.1Hz),8.24(1H,d,J=9.3Hz),8.09(1H,d,J=2.1Hz),7.97(1H,s),7.86(1H,s),7.58(1H,d,J=9.3Hz),4.31(2H,m),3.73(4H,m),3.15(1H,m),2.50-2.34(6H,m),2.25(2H,m),2.13(2H,m),2.00-1.70(6H,m). MSm/z(M+H):485.

[0910] <Пример 0330>

<0330-1>



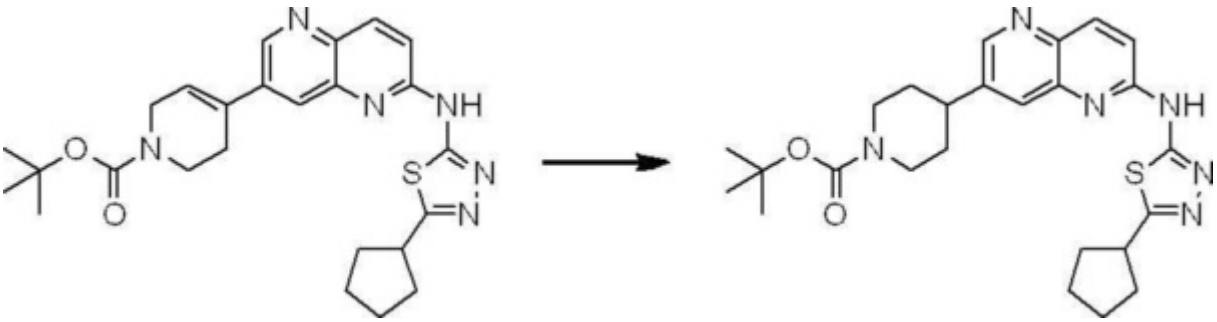
[0911] 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (20 мг) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток промывали этилацетатом, получая, таким образом, гидрохлорид 5-циклопентил-N-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (12 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,13 (2H, ушир.с), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,18 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,47 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,65-6,58 (1H, м), 3,55-3,34 (3H, м), 2,94-2,82 (2H, м), 2,23-2,08 (2H, м), 1,94-1,59(8H, м).

MS m/z (M+H): 379.

[0912] <Пример 0331>

<0331-1>



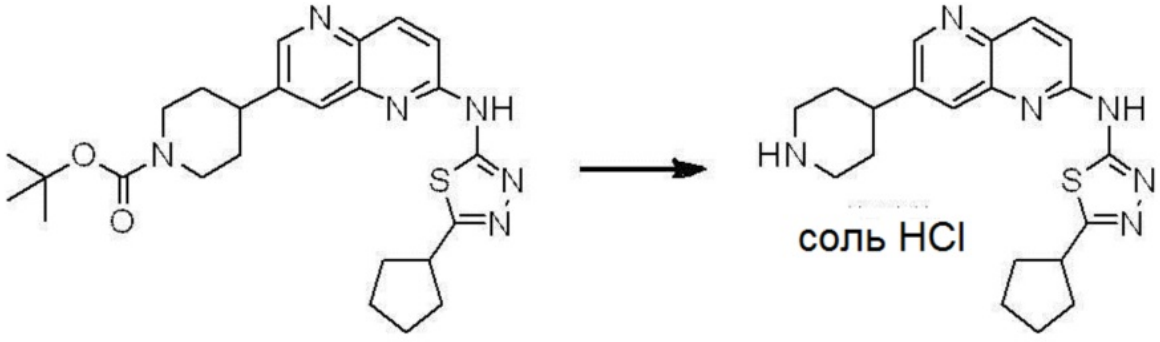
[0913] Смесь трет-бутил 4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (30 мг), метанола (3 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) взаимодействовала, с помощью устройства проточного типа для реакции гидрирования (атмосферное давление, 1,0 мл/мин, комнатная температура, 10% Pd/C). Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток промывали этилацетатом, получая, таким образом, трет-бутил 4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат (8,3 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,02 (1H, с), 8,72 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,04 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,42 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,24-4,06 (2H, м), 3,56-3,38 (1H, м), 3,10-2,74 (3H, м), 2,22-2,01 (2H, м), 1,96-1,58(10H, м), 1,44 (9H,с).

MS m/z (M+H): 481.

[0914] <Пример 0332>

<0332-1>



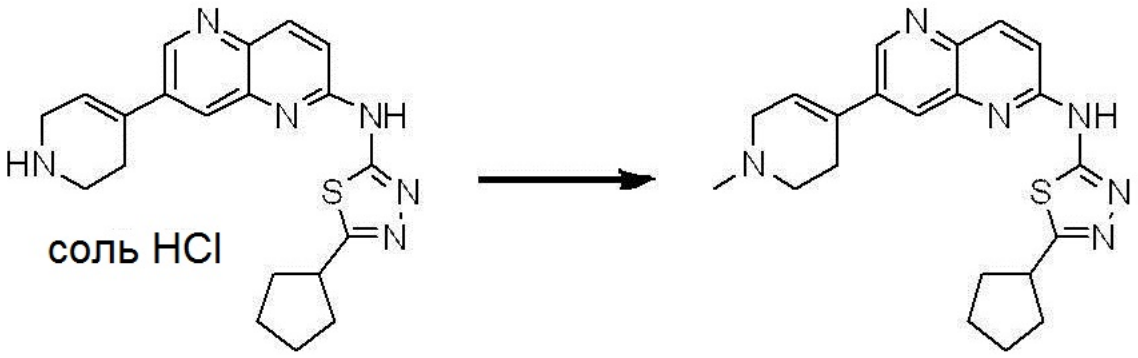
[0915] Гидрохлорид 5-циклопентил-N-(7-(пиперидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0330-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,11 (1H, ушир.с), 8,85-8,40 (3H, м), 8,29 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,78-3,25 (2H, м), 3,24-2,96 (3H, м), 2,23-1,60(13H, м).

MS m/z (M+H): 381.

[0916] <Пример 0333>

<0333-1>



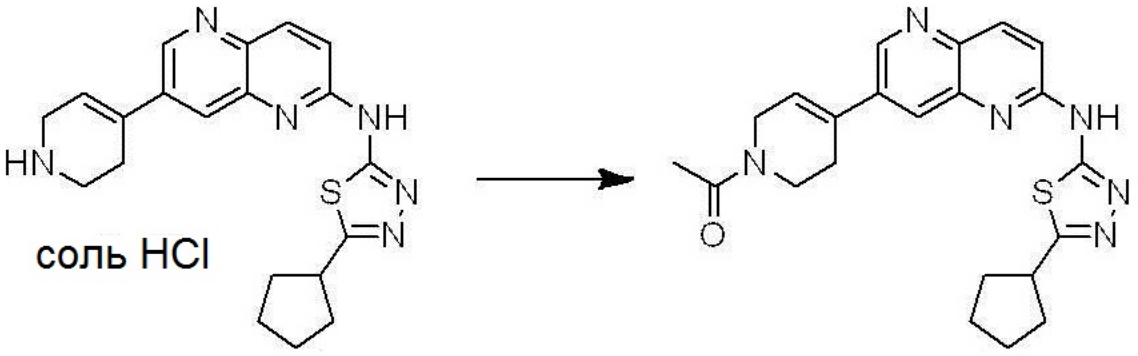
[0917] От 36 до 38% водный раствор формальдегида (0,2 мл) и триацетоксиборгидрида натрия (15,3 мг) добавляли к раствору гидрохлорида 5-циклопентил-N-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (3,0 мг) в метаноле (0,5 мл) и дихлорметане (0,5 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,7 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, ушир.с), 8,96 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,41 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,57 (1H,bт, J=3,3 Гц), 3,56-3,39 (1H, м), 3,10 (2H,b д, J=3,3 Гц), 2,71-2,59 (4H, м), 2,32 (3H, с), 2,24-2,06 (2H, м), 1,97-1,59 (6H, м).

MS m/z (M+H): 393.

[0918] <Пример 0334>

<0334-1>



[0919] Ацетилхлорид (2 мкл) добавляли к раствору гидрохлорида 5-циклопентил-N-(7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (4,0 мг) в пиридине (0,5 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этанол (1,4 мг) в виде белого твердого вещества.

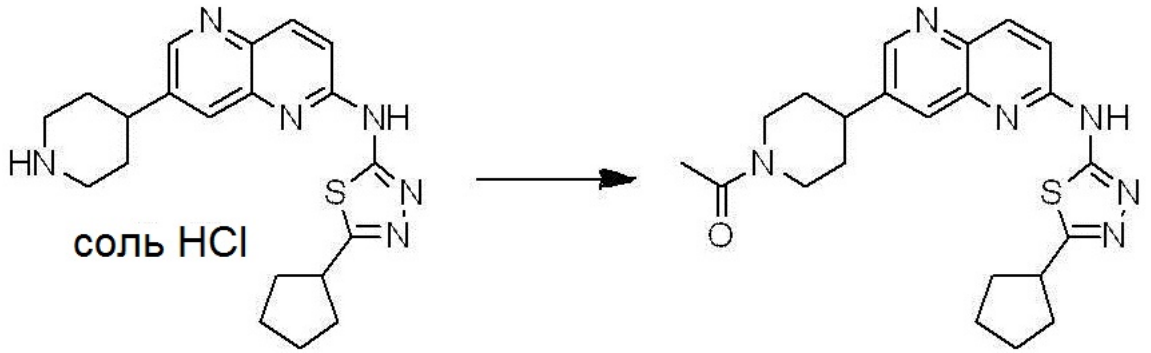
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06 (1H, ушир.с), 8,99-8,93 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,14-8,08 (1H, м), 7,43 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,62-6,54 (1H, м), 4,27-4,15 (2H, м), 3,77-3,66 (2H, м),

3,57-3,40 (1H, м), 2,78-2,59 (2H, м), 2,22-2,04(5H, м), 1,94-1,62 (6H, м).

MS m/z (M+H): 421.

[0920] <Пример 0335>

<0335-1>



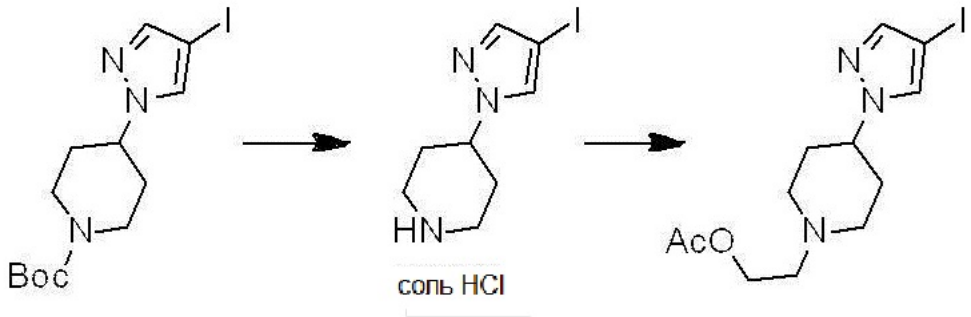
[0921] 1-(4-(6-((5-Циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил) пиперидин-1-ил)этанол получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0334-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, ушир.с), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,03 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,66-4,53 (1H, м), 4,04-3,93 (1H, м), 3,55-3,39 (1H, м), 3,25-3,00 (2H, м), 2,71-2,56 (1H, м), 2,23-2,03 (6H, м), 1,97-1,51 (9H, м).

MS m/z (M+H): 423.

[0922] <Пример 0336>

<0336-1>



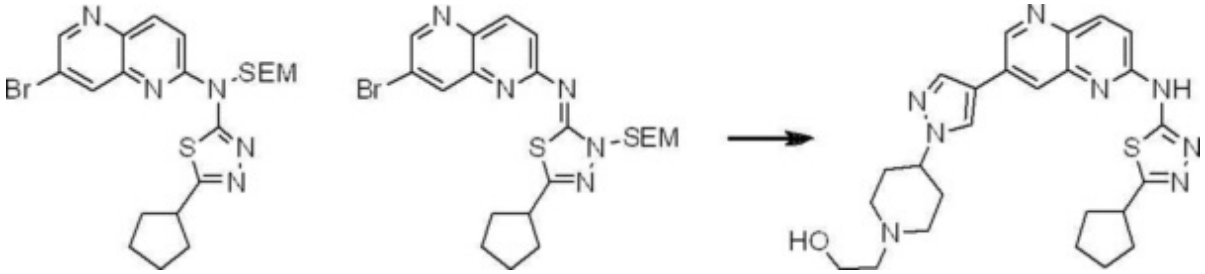
[0923] 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг) в метаноле (1,5 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли гексан, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (0,283 г) в виде белого твердого вещества.

60% Гидрид натрия (30,6 мг) добавляли к раствору полученного гидрохлорида (100 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 2-бромэтилацетат (70 мкл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток

очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-(4-(4-йод-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этилацетат (62,1 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,50 (1Н, с), 7,46 (1Н, с), 4,20 (2Н, т, J=5,9 Гц), 3,11-2,99 (2Н, м), 2,67 (2Н, т, J=5,9 Гц), 2,23 (2Н, т д, J=11,7,2,4 Гц), 2,17-1,90(8Н, м).

[0924] <0336-2>



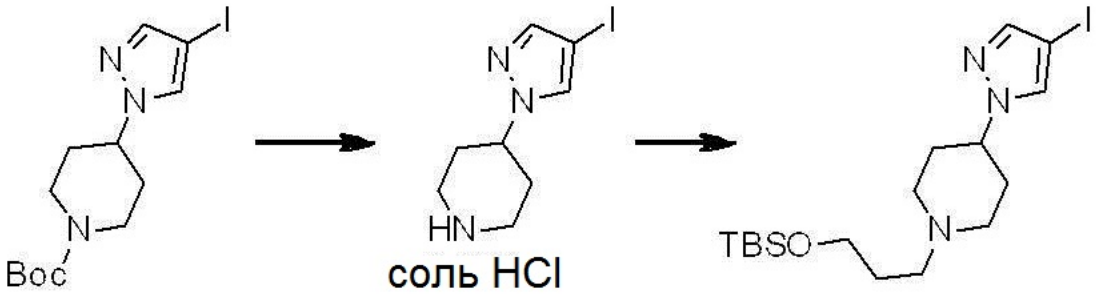
[0925] 2-(4-(4-(6-((5-Циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол (2,2 мг) получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4..

^{1}Н-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1Н, с), 9,09 (1Н, д, J=2,0 Гц), 8,66 (1Н, с), 8,34 (1Н, д, J=2,0 Гц), 8,28-8,20 (2Н, м), 7,39 (1Н, д, J=8,6 Гц), 4,43 (1Н, т, J=5,3 Гц), 4,27-4,11 (1Н, м), 3,61-3,21(5Н, м), 3,07-2,93 (2Н, м), 2,45 (2Н, т, J=6,3 Гц), 2,30-1,62(12Н, м).

MS m/z (M+H): 491.

[0926] <Пример 0337>

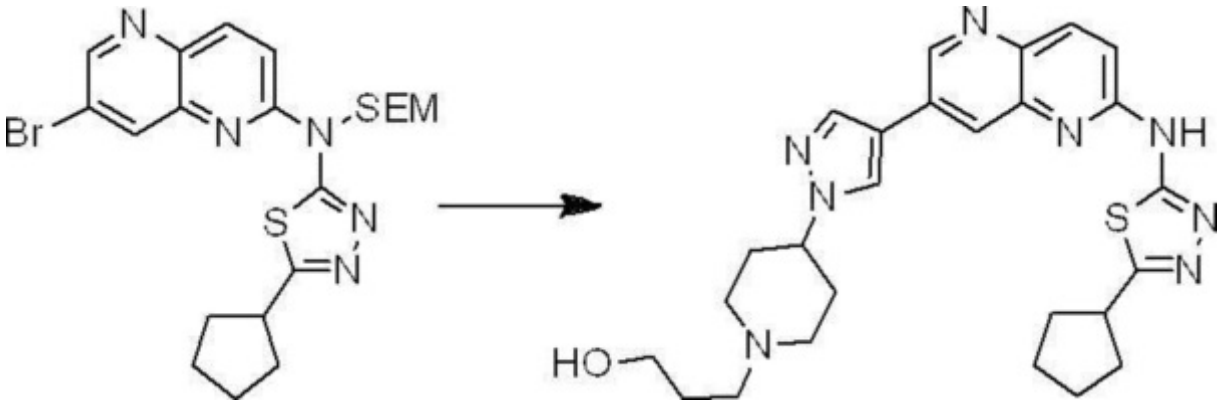
<0337-1>



[0927] 1-(3-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-(4-йод-1Н-пиразол-1-ил) пиперидин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0336-1.

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,50 (1Н, с), 7,47 (1Н, с), 3,66 (2Н, т, J=6,3 Гц), 3,08-2,96 (2Н, м), 2,50-2,39 (2Н, м), 2,19-1,88(5Н, м), 1,78-1,64 (2Н, м), 0,95-0,78(11Н, м), 0,05 (6Н, с).

[0928] <0337-2>



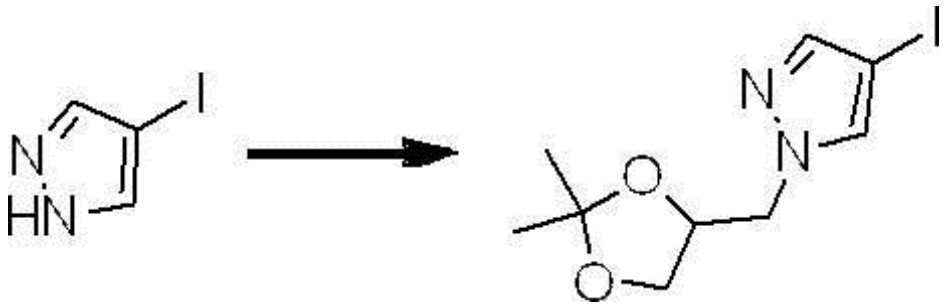
[0929] 3-(4-(4-(6-((5-Циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,09-8,92 (1H, м), 8,68-8,59 (1H, м), 8,35-8,02 (3H, м), 7,41-7,19 (1H, м), 4,56-4,38 (1H, м), 4,29-4,10 (1H, м), 3,55-3,11 (5H, м), 3,07-2,89 (2H, м), 2,39 (2H, т, J=7,3 Гц), 2,23-1,51(14H, м).

MS m/z (M+H): 505.

[0930] <Пример 0338>

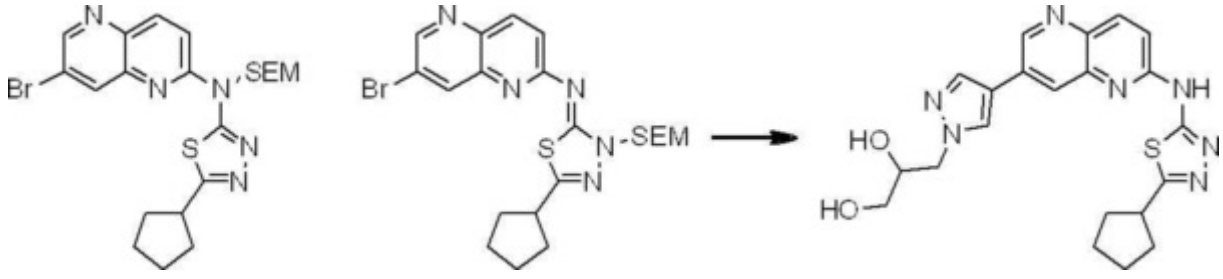
<0338-1>



[0931] 60% Гидрид натрия (74,4 мг) добавляли к раствору 4-йод-1H-пиразола (300 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан (0,439 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат насыщенный водным раствором хлорида аммония. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-йод-1H-пиразол (304 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,54 (1H, с), 7,51 (1H, с), 4,48-4,37 (1H, м), 4,33-4,17 (2H, м), 4,07 (1H, дд, J=8,6,6,6 Гц), 3,75 (1H, дд, J=8,6,5,9 Гц), 1,38 (3H, с), 1,35 (3H, с).

[0932] <0338-2>



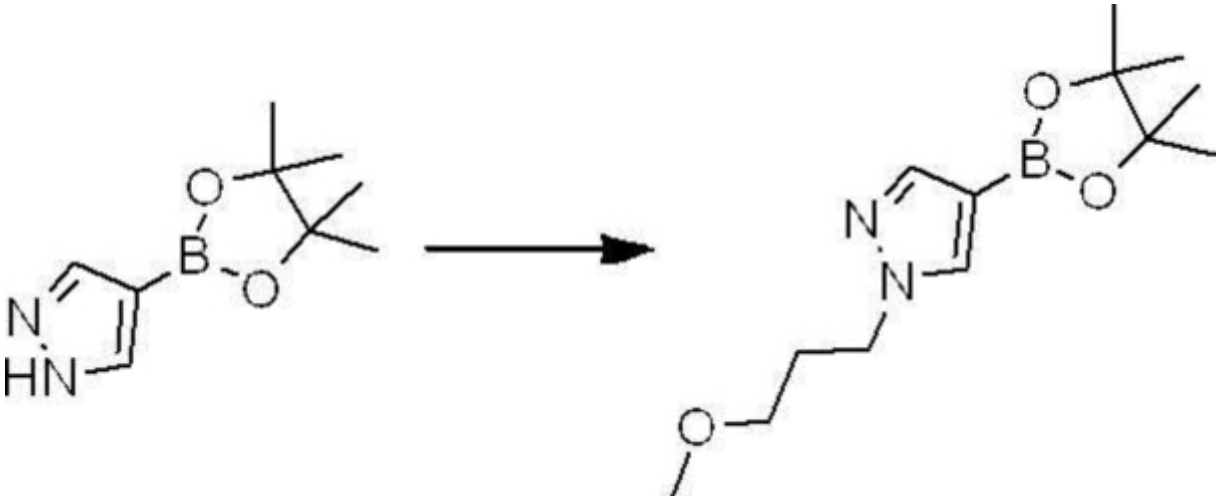
[0933] 3-(4-(6-((5-Циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1,2-диол получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28-8,20 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,07 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,79 (1H, т, J=5,6 Гц), 4,30 (1H, дд, J=13,9,4,0 Гц), 4,05 (1H, дд, J=13,9,7,9 Гц), 3,95-3,82 (1H, м), 3,57-3,21 (3H, м), 2,24-2,09 (2H, м), 1,97-1,62 (6H, м).

MS m/z (M+H): 438.

[0934] <Пример 0339>

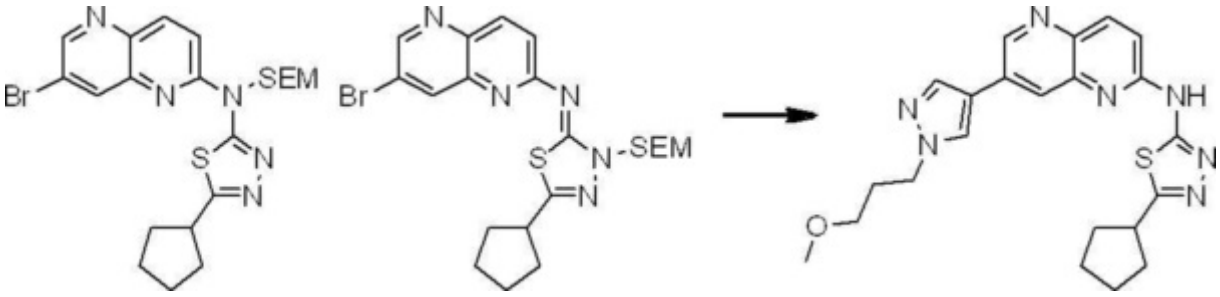
<0339-1>



[0935] 1-(3-Метоксипропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол получали в виде бесцветного масляного вещества так же, как описано в примере 0316-1.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,84-7,76 (1H, м), 7,74-7,65 (1H, м), 4,30-4,19 (2H, м), 3,39-3,27(5H, м), 2,20-2,06 (2H, м), 1,39-1,29(12H, м).

[0936] <0339-2>



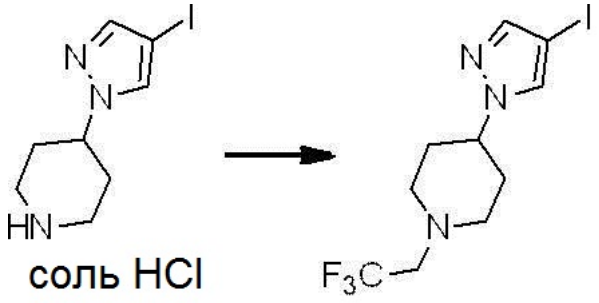
[0937] Смесь смеси (10 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, 1-(3-метоксипропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (7,9 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (1,4 мг), карбоната натрия (4,2 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 12,5 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли метанол (1 мл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,5 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,02 (1H, ушир.с), 9,06 (1H, с), 8,57 (1H, с), 8,31 (1H, с), 8,27-8,15 (2H, м), 7,37 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,57-3,12 (6H, м), 2,24-2,02 (4H, м), 1,96-1,62 (6H, м).

MS m/z (M+H): 436.

[0938] <Пример 0340>

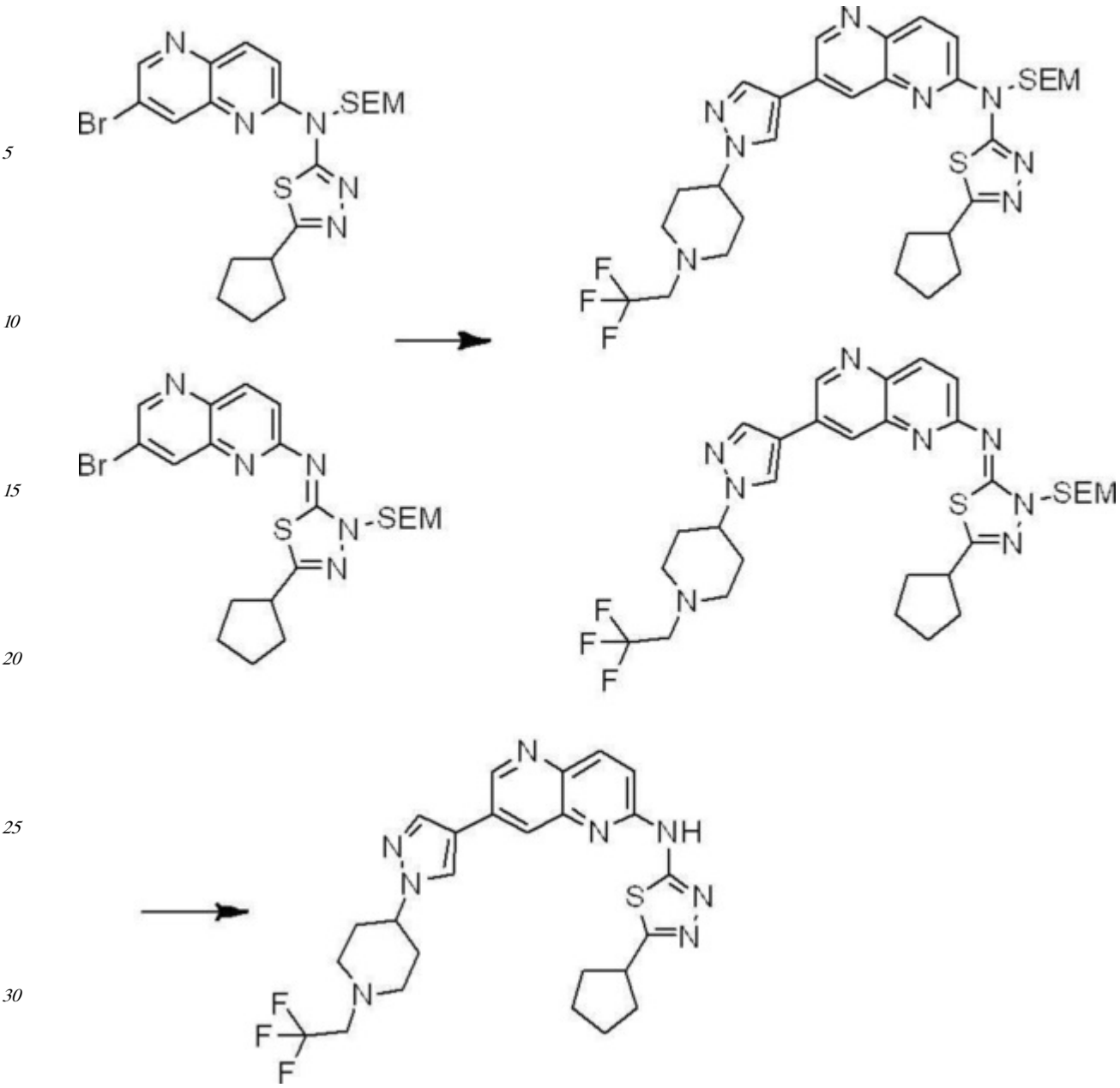
<0340-1>



[0939] Триэтиламин (123 мкл) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (102 мг) добавляли к раствору гидрохлорида 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (69 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 80°C в течение 13,5 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил) пиперидин (49,5 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,67-7,41 (2H, м), 4,32-4,05 (1H, м), 3,35-2,95 (4H, м), 2,82-2,49 (2H, м), 2,40-1,92 (4H, м).

[0940] <0340-2>



[0941] Смесь смеси (20 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, бис(пинаколато)дибора (15,1 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен) палладия (II) (3,2 мг), ацетата калия (7,8 мг) и 1,4-диоксана (0,4 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли карбонат натрия (21,0 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (2,8 мг), 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин (17,0 мг), 1,4-диоксан (1 мл) и воду (0,14 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 18 часов в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, смесь 5-циклопентил-N-(7-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-7-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)

-1,5-нафтиридин-2-амина.

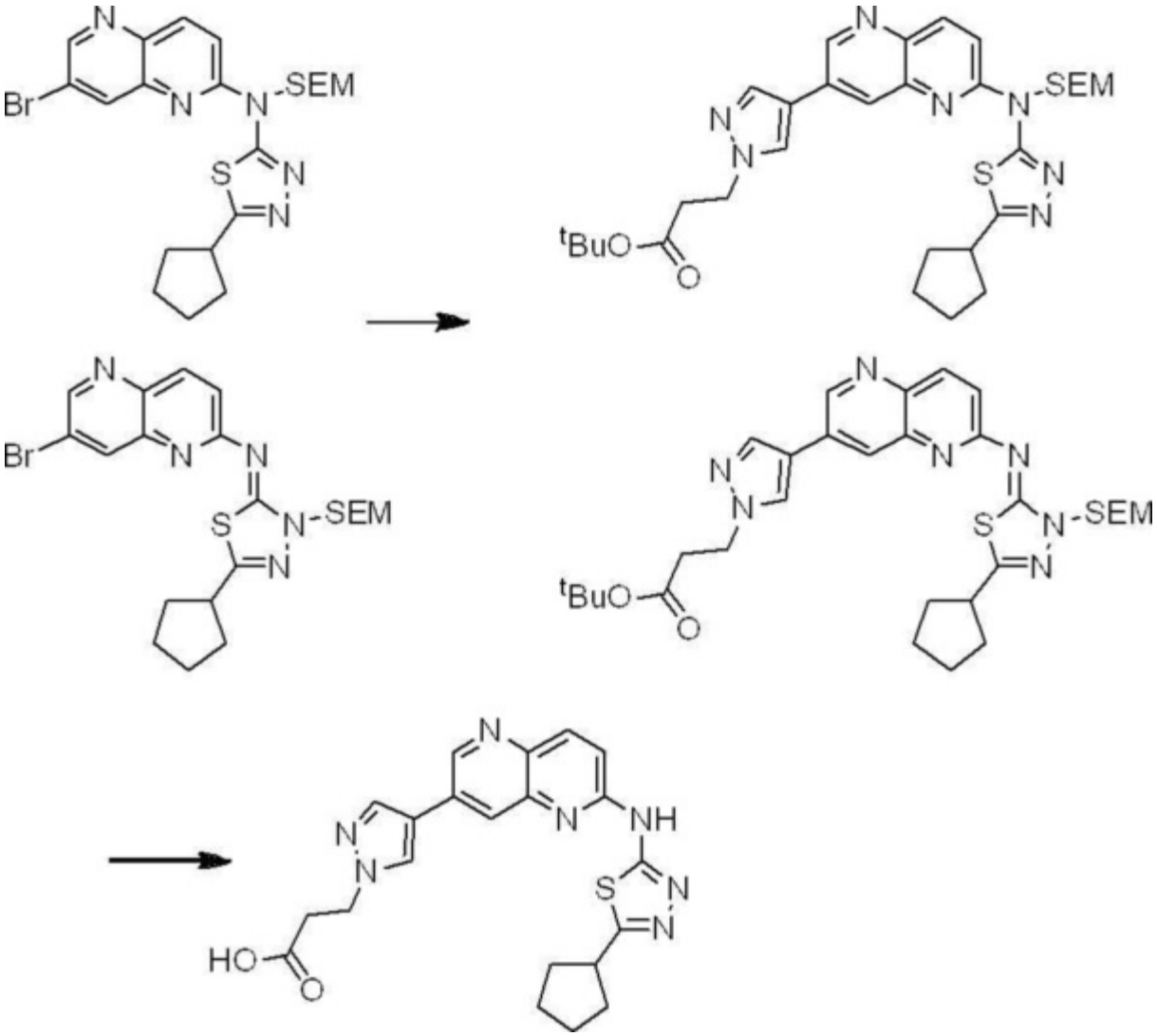
Метанол (1 мл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к полученной смеси при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли триэтиламин, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (5,6 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,04 (1H, ушир.с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, с), 8,35 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28-8,20 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,32-4,16 (1H, м), 3,57-3,18 (3H, м), 3,11-2,98 (2H, м), 2,67-2,45 (2H, м), 2,23-1,62(12H, м).

MS m/z (M+H): 529.

[0942] <Пример 0341>

<0341-1>



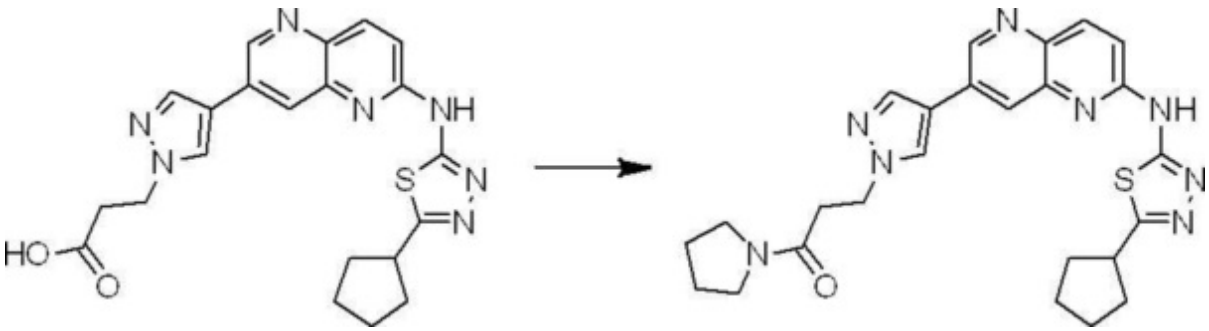
[0943] Смесь смеси (30 мг) N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина и (Z)-7-бром-N-(5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)-1,5-нафтиридин-2-амина, трет-бутил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил) пропаноата (23,2 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия

(II) (3,4 мг), карбоната натрия (10,2 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, смесь трет-бутил 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата и (Z)-трет-бутил 3-(4-(6-((5-циклопентил-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-илиден)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата.

Метанол (1 мл) и 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к полученной смеси при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли этанол, и полученный продукт нейтрализовали водным раствором насыщенного гидрокарбоната натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропионовую кислоту (48,3 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 436.

[0944] <0341-2>



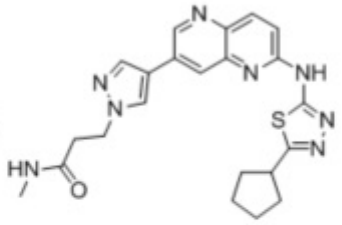
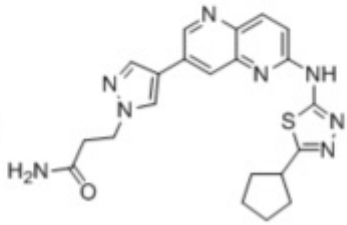
[0945] 1,1'-Карбонилдиимидазол (29,8 мг) добавляли к раствору 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил) пропионовой кислоты (20 мг) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси при комнатной температуре добавляли пирролидин (38 мкл), а затем перемешивали в течение 30 минут, и затем к ней добавляли метанол, растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он (3,7 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, ушир.с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,27-8,19 (2H, м), 7,38 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,41 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,58-3,23(5H, м), 2,89 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,23-2,08 (2H, м), 1,96-1,62(10H, м).

MS m/z (M+H): 489.

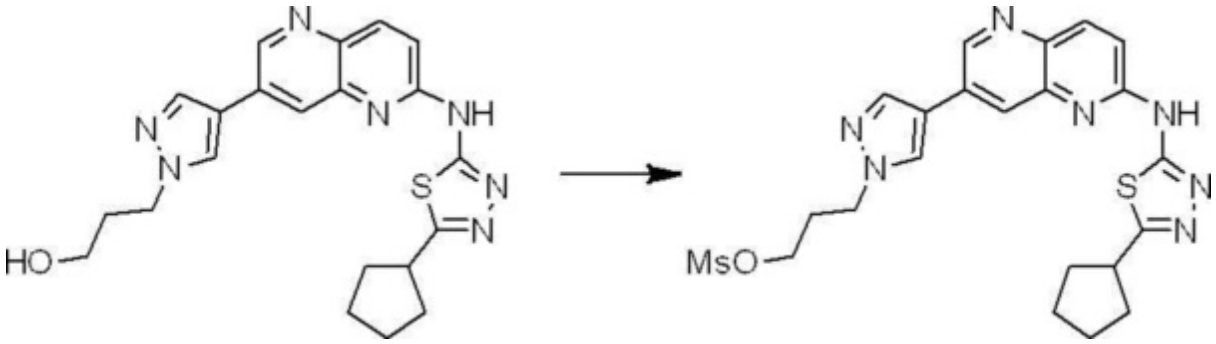
[0946] <Примеры 0342 и 0343>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0341-2.

Пример No		
0342	0342-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.03(1H,brs),9.06(1H,d,J=2.6Hz),8.52(1H,s),8.32(1H,d,J=2.0Hz),8.27-8.21(2H,m),7.91(1H,brd,J=4.6Hz), 7.39(1H,d,J=9.2Hz),4.39(2H,t,J=6.9Hz),3.58-3.27 (1H,m),2.71(2H,t,J=6.9Hz),2.57(3H,d,J=4.6Hz),2.24-2.09 (2H,m),1.96-1.62(6H,m). MS m/z(M+H):449.
0343	0343-1		1H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.02(1H,brs),8.51(1H,s),8.28(1H,brs),8.25-8.13(2H,m),7.44(1H,brs),7.34(1H,brd,J=9.2Hz),7.00-6.86(1H,m),4.37(2H,t,J=6.9Hz),3.60-3.18 (1H,m),2.71(2H,t,J=6.9Hz),2.24-2.06(2H,m),1.95-1.62(6H,m). MS m/z(M+H):435.

[0947] <Пример 0344>

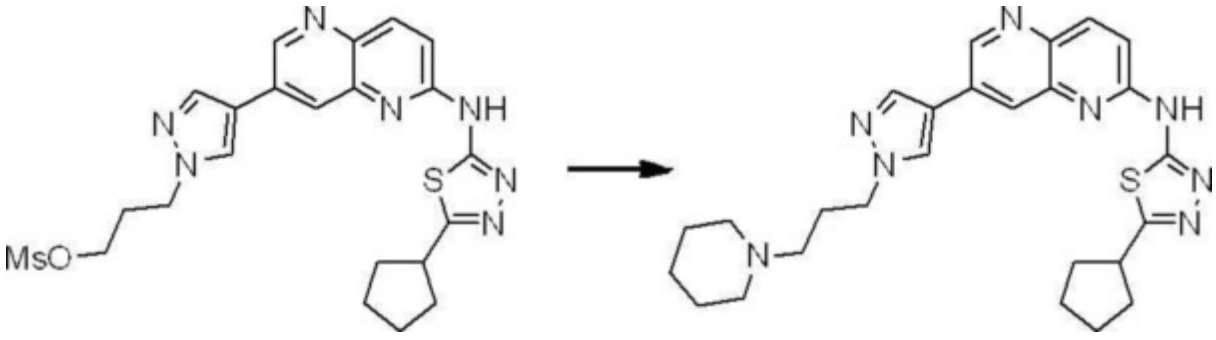
<0344-1>



[0948] Метансульфонилхлорид (110 мкл) добавляли к раствору 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (200 мг) в пиридине (2,4 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфонат (173 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 500.

[0949] <0344-2>



[0950] Пиперидин (15,8 мкл) добавляли к смеси 3-(4-(6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфоната

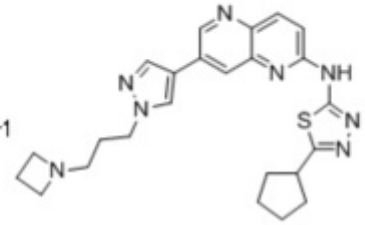
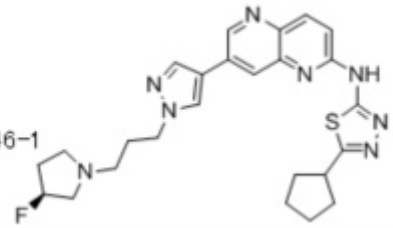
(30 мг), карбоната калия (22,1 мг) и N,N-диметилформамида (0,5 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (5,3 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28-8,20 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,19 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,58-3,25 (1H, м), 2,39-2,08(8H, м), 2,07-1,63(8H, м), 1,59-1,32 (6H, м).

MS m/z (M+H): 489.

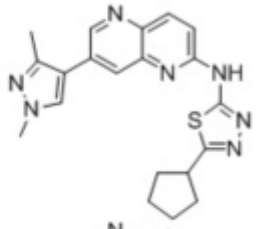
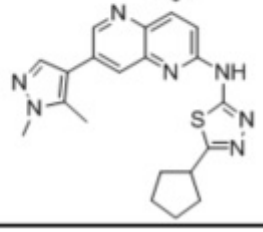
[0951] <Примеры 0345 и 0346>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0342-2.

Пример No		
0345	0345-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.56(1H,s),8.33(1H,d,J=2.0Hz),8.28-8.20(2H,m),7.39(1H,d,J=9.2Hz),4.17(2H,t,J=7.3Hz),3.60-3.22(1H,m),3.08(4H,t,J=6.9Hz),2.33(2H,t,J=6.6Hz),2.24-2.09(2H,m),2.01-1.63(10H,m). MSm/z(M+H):461.
0346	0346-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.02(1H,brs),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.32(1H,d,J=2.0Hz),8.29-8.19(2H,m),7.39(1H,d,J=8.6Hz),5.33-5.05(1H,m),4.22(2H,t,J=7.3Hz),3.62-3.27(1H,m),2.91-2.47(4H,m),2.43(2H,t,J=6.6Hz),2.36-1.63(12H,m). MSm/z(M+H):493.

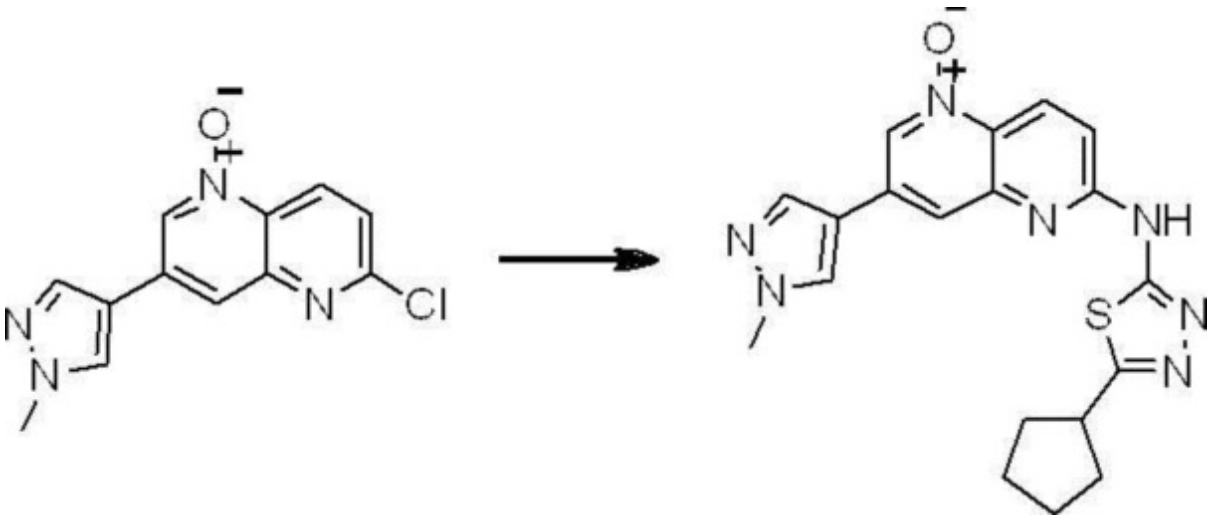
[0952] <Примеры 0347 и 0348>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

Пример No		
0347	0347-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.05(1H,brs),8.91(1H,d,J=2.0Hz),8.30-8.24(2H,m),8.15(1H,d,J=2.0Hz),7.42(1H,d,J=8.6Hz),3.85(3H,s),3.55-3.27(1H,m),2.43(3H,s),2.23-2.07(2H,m),1.95-1.62(6H,m). MSm/z(M+H):392.
0348	0348-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.05(1H,brs),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.28(1H,d,J=8.6Hz),8.13(1H,d,J=2.0Hz),7.89(1H,s),7.43(1H,d,J=9.2Hz),3.85(3H,s),3.59-3.24(4H,m),2.23-2.07(2H,m),1.94-1.61(6H,m). MSm/z(M+H):392.

[0953] <Примеры 0349 и 0350>

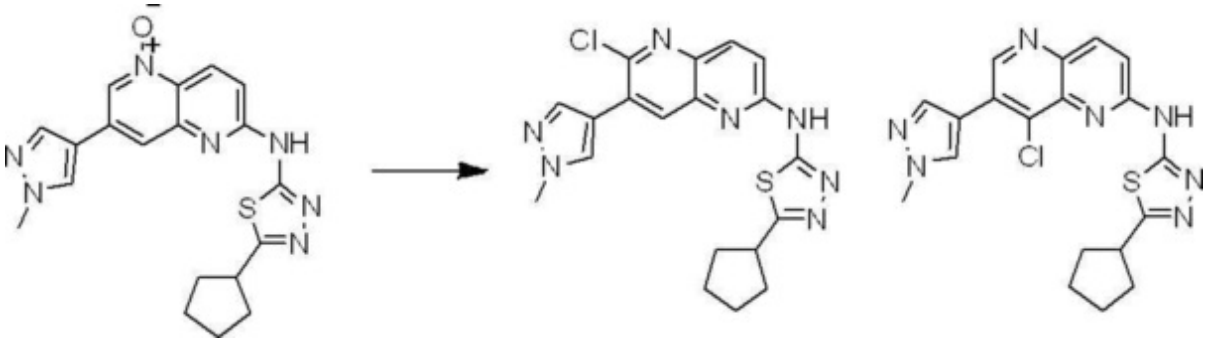
<0349-1> и <0350-1>



[0954] Смесь 6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксида (230 мг), 5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина (223 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (80,8 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (102 мг), карбоната цезия (573 мг) и 1,4-диоксана (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 17 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли воду. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и этилацетатом, получая, таким образом, 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксид (415 мг) в виде черного твердого вещества.

MS m/z (M+H): 394.

[0955] <0349-2> и <0350-2>



[0956] Оксихлорид фосфора (1 мл) добавляли к 6-((5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксиду (415 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и по каплям добавляли в воду на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученный продукт нейтрализовали путем добавления карбоната натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и этилацетатом, получая, таким образом, желтое твердое вещество (260 мг).

Полученное твердое вещество (30 мг) очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N-(6-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (9,7 мг) в виде белого твердого вещества и N-(8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (3,5 мг) в виде белого твердого вещества.

[0957] <Пример 0349>

N-(6-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,14 (1H, ушир.с), 8,42 (1H, с), 8,37 (1H, с), 8,23 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,09 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,95 (3H, с), 3,53-3,31 (1H, м), 2,24-2,04 (2H, м), 1,95-1,58 (6H, м).

MS m/z (M+H): 412.

[0958] <Пример 0350>

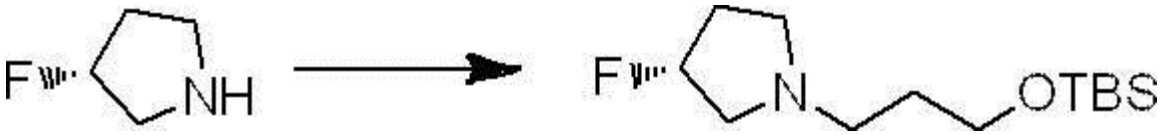
N-(8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,30 (1H, ушир.с), 9,02 (1H, с), 8,58 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,21 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=8,9 Гц), 3,97 (3H, с), 3,63-3,24 (1H, м), 2,24-2,07 (2H, м), 1,94-1,62 (6H, м).

MS m/z (M+H): 412.

[0959] <Пример 0351>

<0351-1>



[0960] 60% Гидрид натрия (96 мг) добавляли к раствору гидрохлорида (R)-3-фторпирролидина (126 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли (3-бромпропокси) (трет-бутил)диметилсилан (348 мкл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 62 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, (R)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-фторпирролидин (322 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,29-5,03 (1H, м), 3,67 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,94-2,61 (3H, м), 2,58-2,50 (2H, м), 2,46-2,36 (1H, м), 2,26-1,92 (2H, м), 1,79-1,68 (2H, м), 0,89 (9H, с), 0,05 (6H,с).

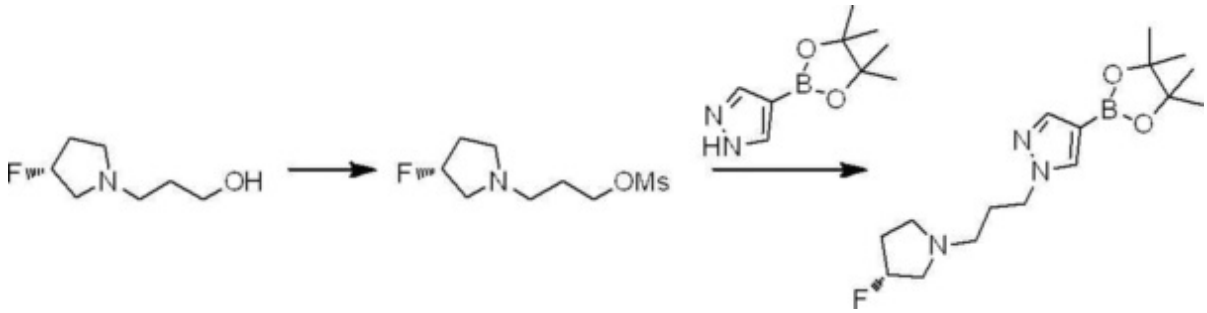
[0961] <0351-2>

[0962] 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору (R)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-3-фторпирролидина (0,322 г) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли метанол (1 мл) и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия (1 мл), и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, (R)-3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропан-1-ол (0,101 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,29-5,02 (1H, м), 3,81 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,02-2,69(5H, м), 2,58-2,47

(1H, м), 2,23-1,93 (2H, м), 1,79-1,68 (2H, м).

[0963] <0351-3>

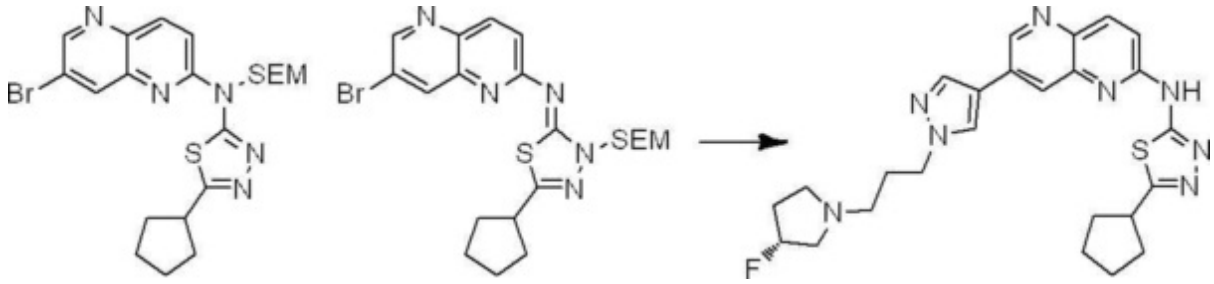


[0964] Пиридин (136 мкл) и метансульфонилхлорид (65,2 мкл) добавляли к раствору (R)-3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропан-1-ола (80,1 мг) в дихлорметане (2 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, (R)-3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропил метансульфонат (106 мг) в виде желтого маслянного вещества.

Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (60,9 мг), (R)-3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропил метансульфоната (106 мг), карбоната калия (86,8 мг) и ацетонитрила (1 мл) перемешивали при температуре выше 80°C в течение 14 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, (R)-1-(3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (58,1 мг) в виде желтого маслянного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,78 (1H, с), 7,69 (1H, с), 5,28-5,02 (1H, м), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,93-2,56 (3H, м), 2,50-2,31 (3H, м), 2,25-1,89 (4H, м), 1,32(12H,с).

[0965] <0351-4>



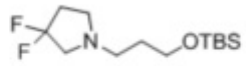
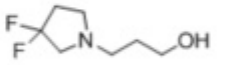
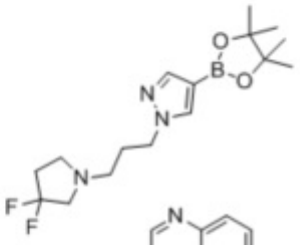
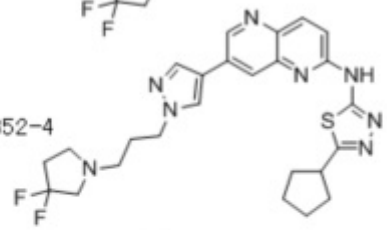
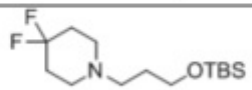
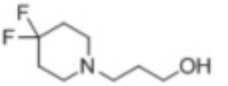
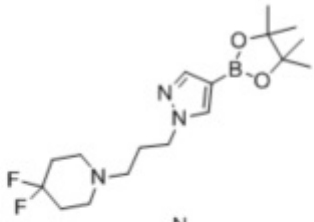
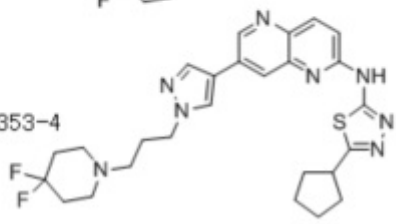
[0966] (R)-5-циклопентил-N-(7-(1-(3-(3-фторпирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0339-2.

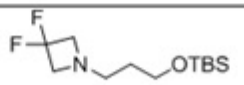
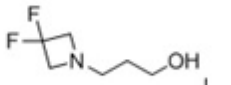
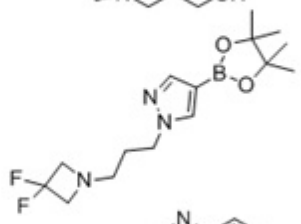
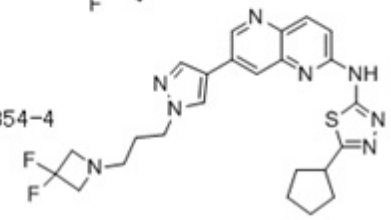
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,05 (1H, ушир.с), 9,08 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,58 (1H, с), 8,33 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28-8,21 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,34-5,05 (1H, м), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,57-3,40 (1H, м), 2,94-2,38 (6H, м), 2,35-1,61(12H, м).

MS m/z (M+H): 493.

[0967] <Примеры 0352-0354>

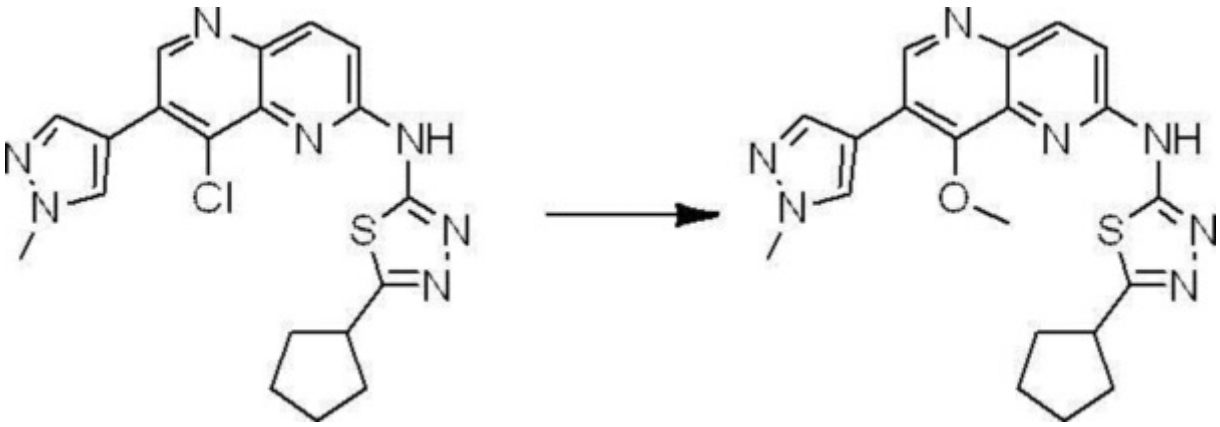
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0351-1, 0351-2, 0351-3, и 0339-2.

Пример No			
	0352-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.66(2H,t,J=6.3Hz),2.88(2H,t,J=13.2Hz),2.71(2H,t,J=7.3Hz),2.52(2H,t,J=7.3Hz),2.35-2.17(2H,m),1.75-1.63(2H,m),0.89(9H,s),0.05(6H,s).
	0352-2		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.96(1H,s),3.79(2H,t,J=5.6Hz),2.96(2H,t,J=12.9Hz),2.80(2H,t,J=6.4Hz),2.72(2H,t,J=6.4Hz),2.37-2.18(2H,m),1.79-1.66(2H,m).
0352	0352-3		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.78(1H,s),7.68(1H,s),4.20(2H,t,J=6.6Hz),2.85(2H,t,J=11.6Hz),2.68(2H,t,J=6.9Hz),2.41(2H,t,J=6.9Hz),2.35-2.17(2H,m),2.08-1.96(2H,m),1.32(12H,s).
	0352-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.04(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,s),8.32(1H,d,J=2.0Hz),8.28-8.22(2H,m),7.39(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.55-3.41(1H,m),2.89(2H,t,J=13.2Hz),2.69(2H,t,J=7.1Hz),2.45(2H,t,J=7.1Hz),2.34-2.10(4H,m),2.07-1.63(8H,m). MSm/z(M+H)511.
	0353-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.65(2H,t,J=6.3Hz),2.59-2.42(6H,m),2.07-1.91(4H,m),1.76-1.63(2H,m),0.89(9H,s),0.05(6H,s).
	0353-2		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 4.77(1H,brs),3.81(2H,t,J=5.3Hz),2.70-2.56(6H,m),2.09-1.91(4H,m),1.79-1.68(2H,m).
0353	0353-3		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.78(1H,s),7.68(1H,s),4.19(2H,t,J=6.9Hz),2.58-2.43(4H,m),2.35(2H,t,J=6.9Hz),2.10-1.89(6H,m),1.32(12H,s).
	0353-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.04(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,s),8.32(1H,d,J=2.0Hz),8.28-8.21(2H,m),7.39(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.6Hz),3.55-3.42(1H,m),2.35(2H,t,J=6.6Hz),2.23-1.62(18H,m). MSm/z(M+H)525.

Пример No.		
0354-1		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.65(2H,t,J=6.3Hz),3.54(4H,t,J=11.9Hz),2.62(2H,t,J=6.9Hz),1.65-1.51(2H,m),0.89(9H,s),0.05(6H,s).
0354-2		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 3.76(2H,t,J=5.6Hz),3.61(4H,t,J=12.2Hz),2.81(2H,t,J=5.9Hz),1.68-1.58(2H,m).
0354 0354-3		1H-NMR($CDCl_3$)δ: 7.78(1H,s),7.68(1H,s),4.19(2H,t,J=6.9Hz),3.53(4H,t,J=12.2Hz),2.50(2H,t,J=6.9Hz),1.92(2H,t,J=6.9Hz),1.32(12H,s).
0354-4		1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 12.04(1H,s),9.08(1H,d,J=2.0Hz),8.57(1H,s),8.33(1H,d,J=2.0Hz),8.28-8.21(2H,m),7.39(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.58(4H,t,J=12.6Hz),3.52-3.25(1H,m),2.62-2.46(2H,m),2.24-2.10(2H,m),1.97-1.62(8H,m). MSm/z(M+H):497.

[0968] <Пример 0355>

<0355-1>



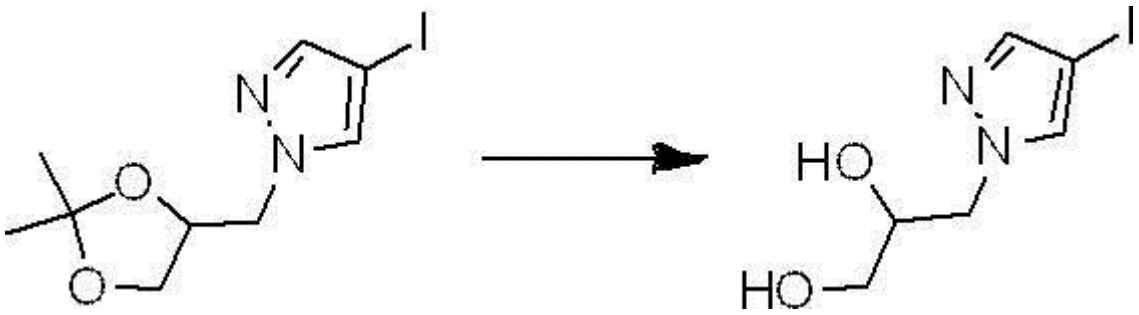
[0969] Раствор 5 моль/л метоксид натрия/метанол (20 мкл) добавляли к раствору N-(8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,0 мг) в метаноле (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли раствор 5 моль/л метоксид натрия/метанол (50 мкл), а затем перемешивали при 150°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(8-метокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (0,4 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,10 (1H, ушир.с), 9,08 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,19 (1H, с), 7,42 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,12 (3H, с), 3,95 (3H, с), 3,59-3,25 (1H, м), 2,26-2,10 (2H, м), 1,93-1,66 (6H, м).

MS m/z (M+H): 408.

[0970] <Пример 0356>

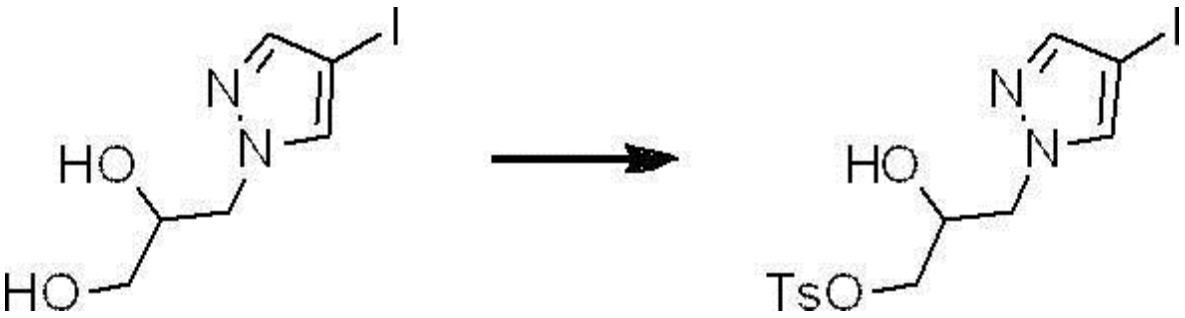
<0356-1>



[0971] 4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору 1-((2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-йод-1H-пиразола (0,2 г) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропан-1,2-диол (184 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 269.

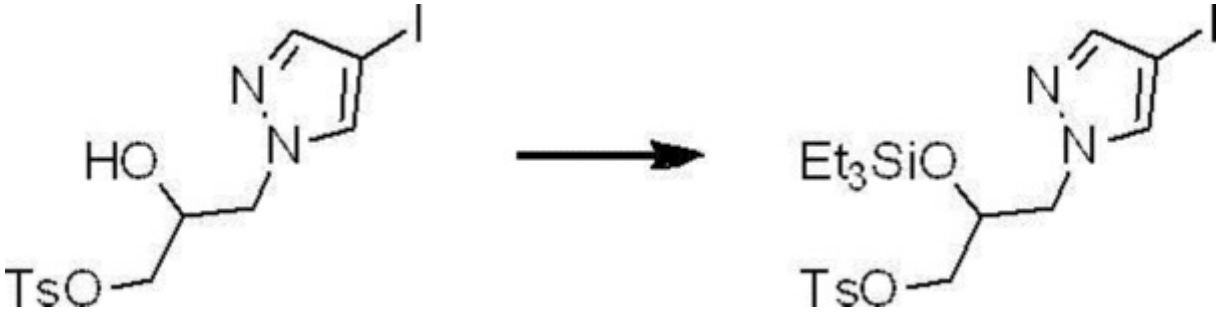
[0972] <0356-2>



[0973] Толуолсульфонилхлорид (78,2 мкл) добавляли к раствору 3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропан-1,2-диола (100 мг) и пиридина (60,3 мкл) в дихлорметане (1,9 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали в течение 30 минут, и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К ним добавляли толуолсульфонилхлорид (78,2 мкл), а затем перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, затем растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 2-гидрокси-3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил 4-метилбензолсульфонат (120 мг) в виде желтого маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 423.

[0974] <0356-3>



[0975] Триэтилсилил трифторметансульфонат (127 мкл) добавляли к раствору 2-гидрокси-3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил 4-метилбензолсульфоната (120 мг) и 2,6-лутидин (130 мкл) в дихлорметане (1,9 мл) при комнатной температуре, а затем

перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-2-((триэтилсилил)окси)пропил 4-метилбензолсульфонат (82,0 мг) в виде желтого маслянного вещества.

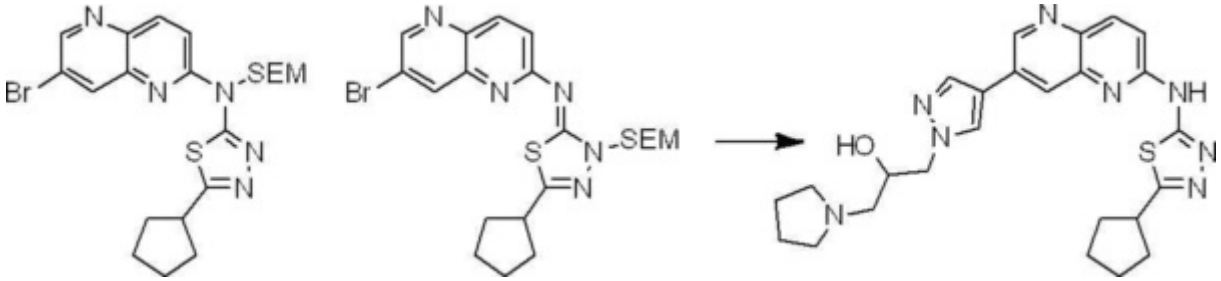
MS m/z (M+H): 537.

[0976] <0356-4>

[0977] Смесь 3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-2-((триэтилсилил)окси)пропил 4-метилбензолсульфоната (82,0 мг), пирролидина (37,1 мкл), триэтиламина (64 мкл) и тетрагидрофурана (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 часов и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 4-йод-1-(3-(пирролидин-1-ил)-2-((триэтилсилил)окси)пропил)-1H-пиразол (27,7 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 436.

[0978] <0356-5>



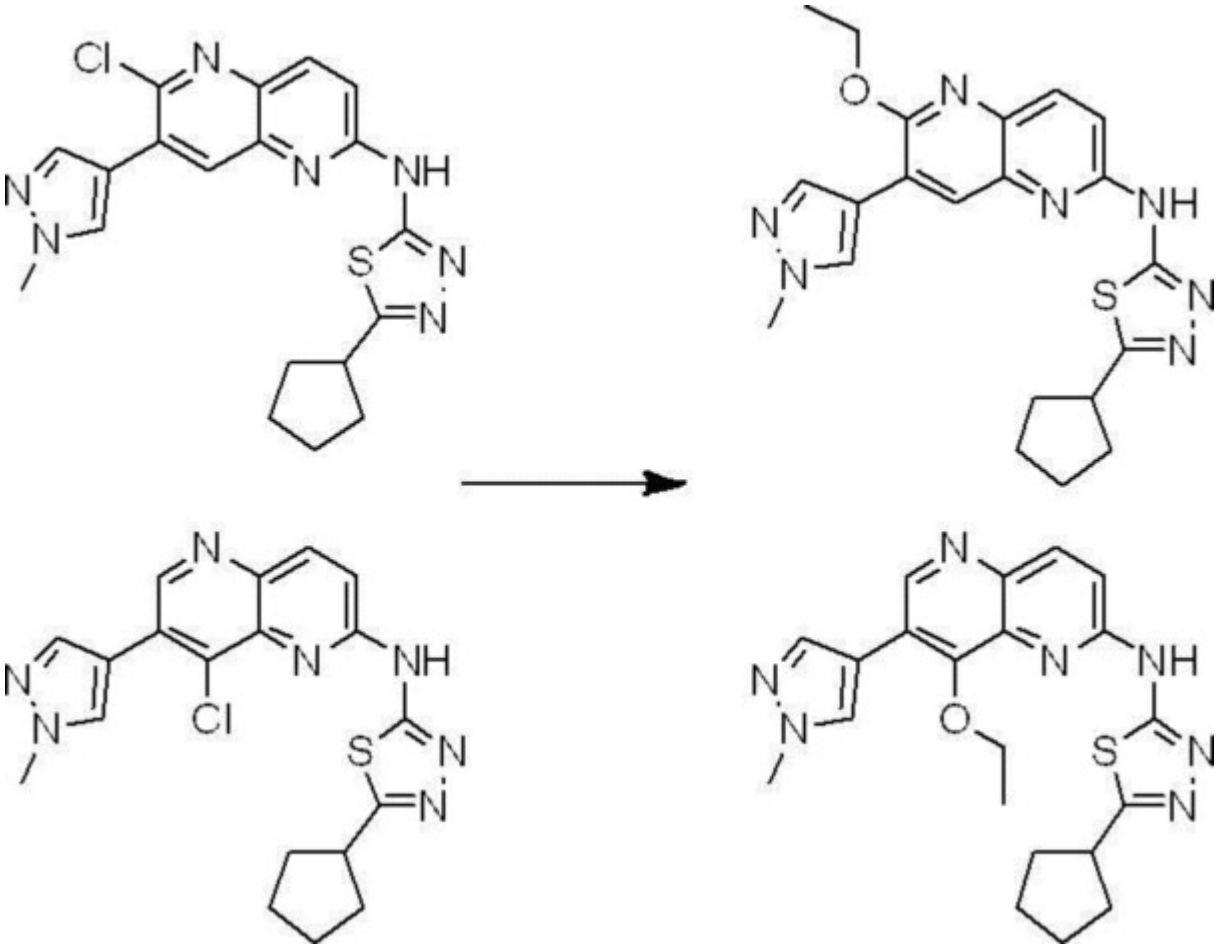
[0979] 1-(4-(6-((5-Циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ол получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примерах 0110-3 и 0110-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,03 (1H, ушир.с), 9,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,34 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,27-8,21 (2H, м), 7,39 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,01 (1H, д, J=4,6 Гц), 4,30 (1H, д, J=10,6 Гц), 4,14-3,92 (2H, м), 3,56-3,42 (1H, м), 2,69-2,36 (6H, м), 2,24-2,09 (2H, м), 1,95-1,62 (10H, м).

MS m/z (M+H): 491.

[0980] <Примеры 0357 и 0358>

<0357-1 и 0358-1>



[0981] Этаноловый раствор (0,1 мл) 20% этоксида натрия добавляли к раствору смеси (30 мг) N-(6-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин и N-(8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина в этаноле (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 1,5 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(6-этокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,0 мг) в виде белого твердого вещества и 5-циклопентил-N-(8-этокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (3,1 мг) в виде белого твердого вещества.

<Пример 0357>

5-Циклопентил-N-(6-этокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,82 (1H, с), 8,39 (1H, с), 8,36 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,06 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,55 (2H, кв.,J=6,9 Гц), 3,94 (3H, с), 3,53-3,26 (1H, м), 2,23-2,07 (2H, м), 1,95-1,64 (6H, м), 1,48 (3H, т, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 422.

<Пример 0358>

5-Циклопентил-N-(8-этокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-

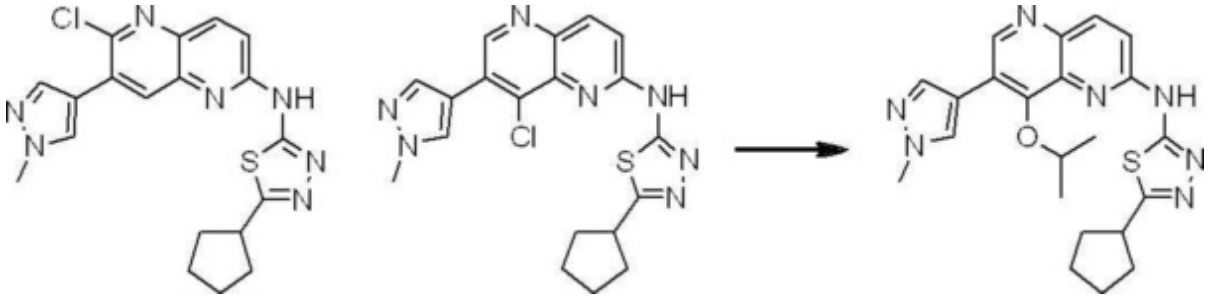
тиадиазол-2-амин

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,10 (1H, с), 9,05 (1H, с), 8,43 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,17 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,34 (2H, кв.,J=6,9 Гц), 3,96 (3H, с), 3,59-3,44 (1H, м), 2,31-2,08 (2H, м), 1,96-1,63 (6H, м), 1,54 (3H, т, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 422.

[0982] <Пример 0359>

<0359-1>



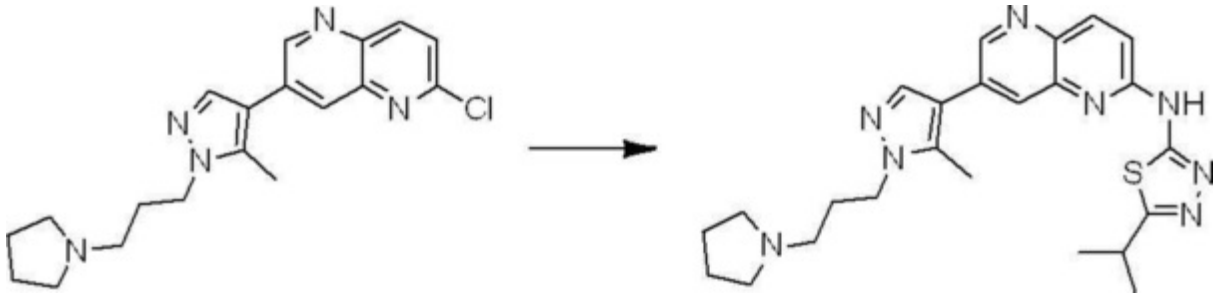
[0983] 60% Гидрид натрия (29,1 мг) добавляли к 2-пропанолу (1 мл) при комнатной температуре, и к ней добавляли смесь (30 мг) N-(6-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амин и N-(8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-циклопентил-1,3,4-тиадиазол-2-амина при комнатной температуре, а затем перемешивали при 150°C в течение 1,5 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), и очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 5-циклопентил-N-(8-изопропилокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,8 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,06 (1H, с), 9,02 (1H, с), 8,43 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,18 (1H, с), 7,41 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,52-5,39 (1H, м), 3,95 (3H, с), 3,58-3,43 (1H, м), 2,30-2,11 (2H, м), 1,93-1,64 (6H, м), 1,26 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 436.

[0984] <Пример 0360>

<0360-1>



[0985] 5-Изопропил-N-(7-(5-метил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0321-3.

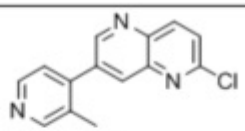
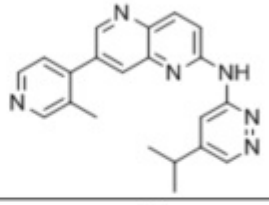
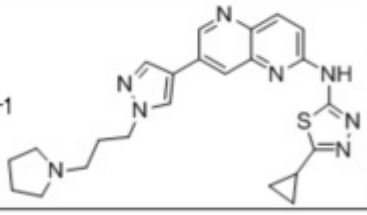
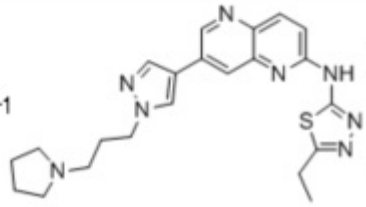
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,07 (1H, ушир.с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,92 (1H, с), 7,43 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,18 (2H, т, J=6,9), 3,42-3,27 (1H,

м), 2,58-2,34 (9H, м), 2,03-1,88 (2H, м), 1,76-1,62 (4H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 463.

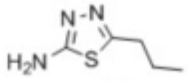
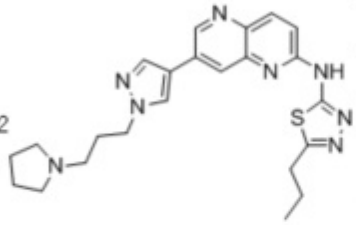
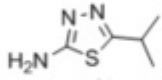
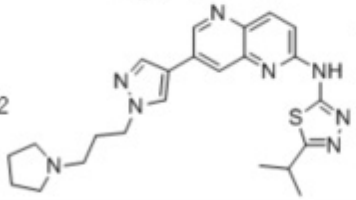
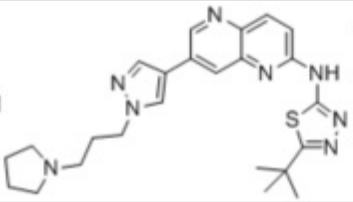
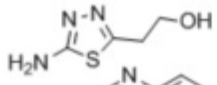
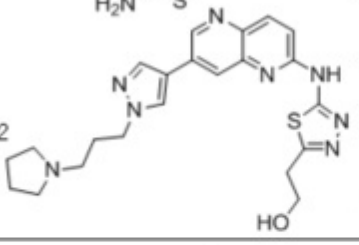
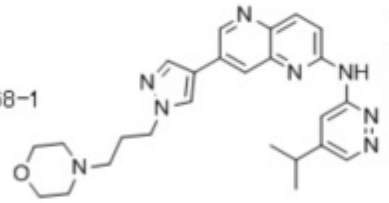
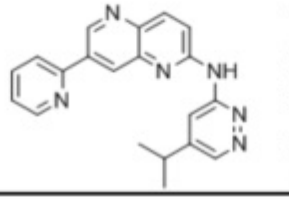
[0986] <Примеры 0361-0363>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

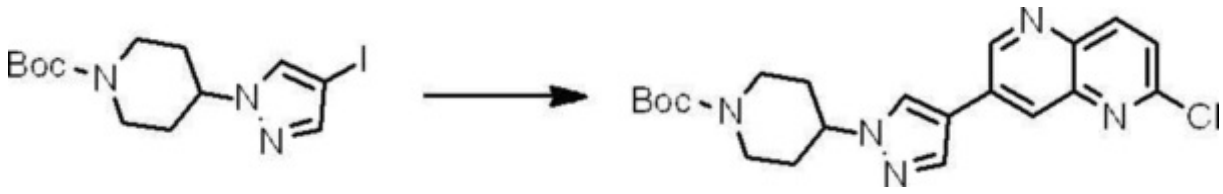
Пример No		
0361	0361-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 9.11(1H,d,J=2.0Hz),8.64-8.49(4H,m),7.93(1H,d,J=8.6Hz),7.48(1H,d,J=5.3Hz),2.34(3H,s) .
	0361-2		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.83(1H,s),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=2.0Hz),8.61(1H,s),8.55(1H,d,J=5.3Hz),8.33(1H,d,J=9.2Hz),8.20(1H,d,J=2.0Hz),7.83(1H,d,J=9.2Hz),7.46(1H,d,J=5.3Hz),3.09-2.94(1H,m),2.33(3H,s),1.29(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):357.
0362	0362-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.04(1H,brs),9.08(1H,d,J=2.1Hz),8.58(1H,s),8.33(1H,d,J=2.1Hz),8.27-8.21(2H,m),7.40(1H,d,J=9.3Hz),4.23(2H,t,J=7.2Hz),2.44-2.14(6H,m),2.12-1.88(6H,m),1.80-1.40(6H,m). MSm/z(M+H):447.
0363	0363-1		1H-NMR(DMSO-d_6) δ : 12.05(1H,brs),9.08(1H,s),8.58(1H,s),8.33(1H,m),8.28-8.20(2H,m),7.40(1H,d,J=9.3Hz),4.22(2H,t,J=7.2Hz),3.03(2H,m),2.48-2.38(4H,m),2.02(2H,m),1.70(4H,m),1.38(3H,t,J=8.1Hz). MSm/z(M+H):435.

[0987] <Примеры 0364-0369>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0198-1 и 0001-5.

Пример No			
	0364-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 6.98(2H,brs),2.76(2H,t,J=7.2Hz),1.62(2H,m),0.92(3H,t,J=7.5Hz).
0364	0364-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.05(1H,brs),9.08(1H,s),8.58(1H,s),8.33(1H,m),8.28-8.22(2H,m),7.40(1H,d,J=9.0Hz),4.22(2H,t,J=7.2Hz),2.99(2H,m),2.03(2H,m),1.88-1.66(6H,m),1.38(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):449.
	0365-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 6.99(2H,brs),3.12(1H,m),0.92(6H,d,J=6.9Hz).
0365	0365-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.05(1H,brs),9.08(1H,d,J=2.7Hz),8.58(1H,s),8.33(1H,m),8.28-8.20(2H,m),7.39(1H,d,J=8.7Hz),4.22(2H,t,J=7.8Hz),2.46-2.36(4H,m),2.01(2H,m),1.69(4H,m),1.42(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):449.
0366	0366-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.05(1H,brs),9.08(1H,d,J=2.7Hz),8.57(1H,s),8.33(1H,m),8.28-8.20(2H,m),7.39(1H,d,J=9.3Hz),4.22(2H,t,J=7.2Hz),2.46-2.36(4H,m),2.01(2H,m),1.69(4H,m),1.48(9H,s). MSm/z(M+H):463.
	0367-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 7.33(1H,brs),7.08(2H,brs),3.18(1H,t,J=7.2Hz).
0367	0367-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.04(1H,brs),9.08(1H,d,J=2.1Hz),8.57(1H,s),8.30-8.18(3H,m),7.40(1H,d,J=8.7Hz),5.02(1H,m),4.22(2H,t,J=7.2Hz),3.80(2H,m),3.14(2H,m),2.44(4H,m),2.02(2H,m),1.70(4H,m). MSm/z(M+H):451.
0368	0368-1		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.1Hz),8.82(2H,s),8.68(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=1.5Hz),7.97(1H,s),7.87(1H,s),7.51(1H,d,J=8.4Hz),4.31(2H,m),3.73(4H,m),3.06(1H,m),2.50-2.34(6H,m),2.13(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):459.
0369	0369-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.81(1H,s),9.46(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.82-8.76(2H,m),8.70(1H,brs),8.34-8.24(2H,m),8.05-7.96(1H,m),7.80(1H,d,J=9.2Hz),7.53-7.43(1H,m),3.13-2.98(1H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):343.

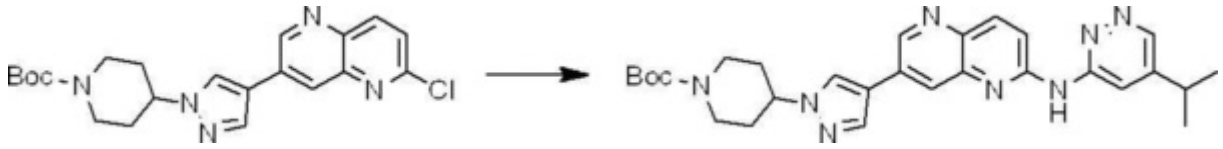
[0988] <Пример 0370>
<0370-1>



[0989] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (300 мг), бис(пинаколато)дибора (469 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (100 мг), ацетата калия (241 мг) и 1,4-диоксана (12,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (557 мг), карбонат натрия (261 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (87 мг) и воду (1,2 мл), а затем перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, хлороформ-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 4-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (149 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 414.

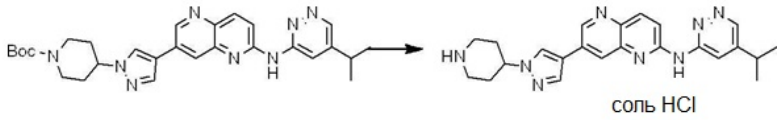
[0990] <0370-2>



[0991] Трет-бутил 4-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (56 мг) получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

MS m/z (M+H): 515.

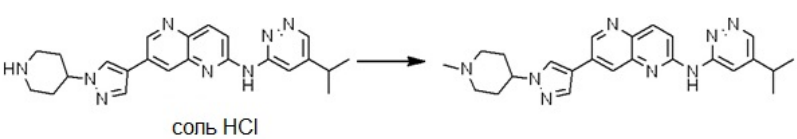
[0992] <0370-3>



[0993] 4 моль/л хлористого водорода/раствора 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к раствору трет-бутил 4-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг) в метаноле (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 13 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, этилацетат добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (44,9 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 415.

[0994] <0370-4>



[0995] Водный раствор от 36 до 38% формальдегида (0,33 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (103 мг) добавляли к раствору гидрохлорида N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-

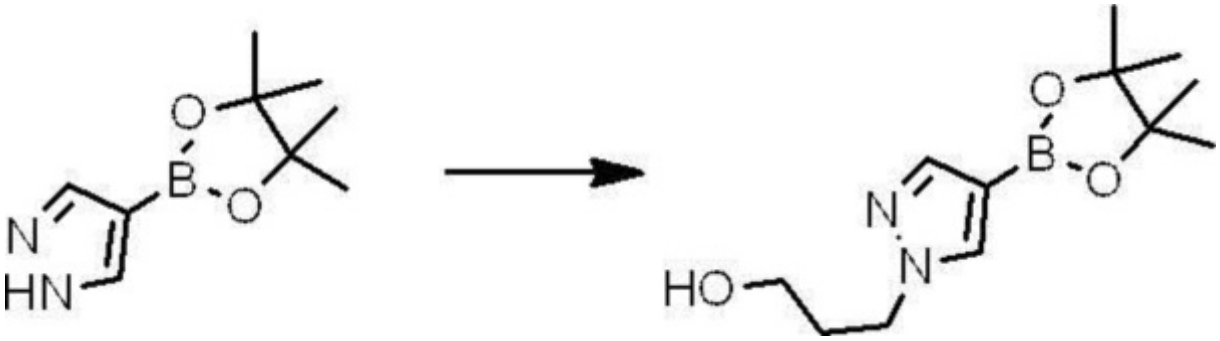
7-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (44,9 мг) в метаноле (3,3 мл) и дихлорметана (3,3 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли хлороформ, водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и насыщенный водный раствор хлорида натрия. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (10,0 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,96 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,85-8,78 (2H, м), 8,69 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,10 (1H, м), 7,97 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,23 (1H, м), 3,10-2,96 (3H, м), 2,37 (3H, с), 2,30-2,08 (6H, м), 1,42 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 429.

[0996] <Пример 0371>

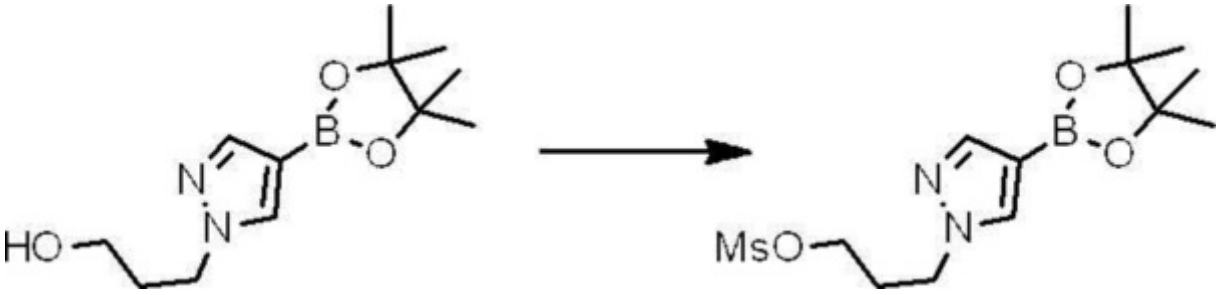
<0371-1>



3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0316-1.

MS m/z (M+H): 253.

[0997] <0371-2>

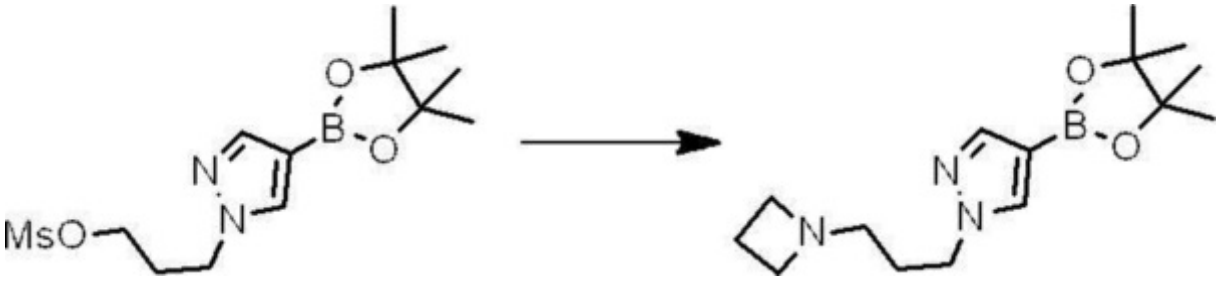


[0998] Триэтиламин (550 мкл) и метансульфонилхлорид (168 мкл) добавляли к раствору 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (500 мг) в дихлорметане (19,8 мл) на ледяной бане, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и хлороформ. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфонат (667 мг) в виде

коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 331.

[0999] <0371-3>

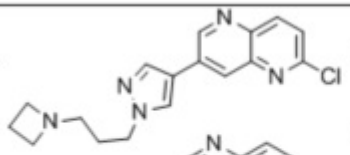
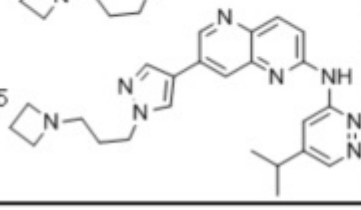


[1000] Азетидин (534 мкл) добавляли к смеси 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфоната (667 мг), карбоната цезия (1,29 г), йодида натрия (89 мг) и 1,4-диоксана (10 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 11 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(3-(азетидин-1-ил)пропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (188 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 292.

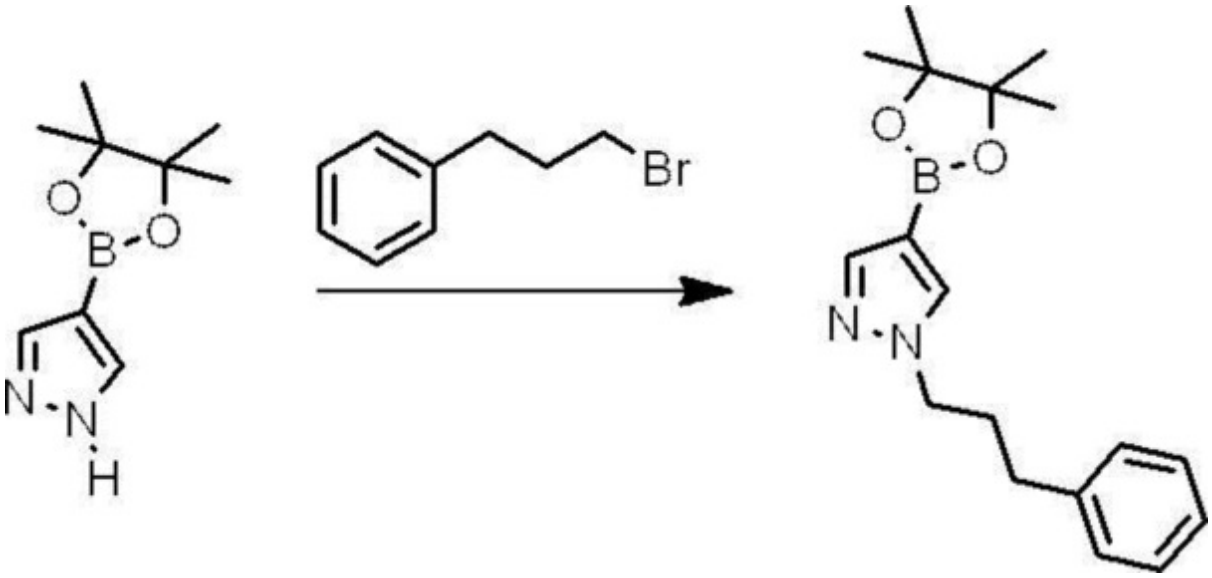
[1001] <0371-4 и 0371-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0371	0371-4 	MS m/z (M+H): 328.
	0371-5 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.94-8.88 (2H,m), 8.86 (1H,d,J=1.2Hz), 8.82 (1H,d,J=1.8Hz), 8.24 (1H,d,J=9.3Hz), 8.10 (1H,d,J=1.2Hz), 7.96 (1H,s), 7.88 (1H,s), 7.54 (1H,d,J=9.3Hz), 4.27 (2H,t,J=6.6Hz), 3.19 (4H,m), 3.06 (1H,m), 2.42 (2H,m), 2.08 (2H,m), 1.96 (2H,m), 1.42 (6H,d,J=7.2Hz). MS m/z (M+H): 429.

[1002] <Пример 0372>

<0372-1>

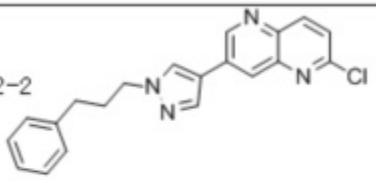
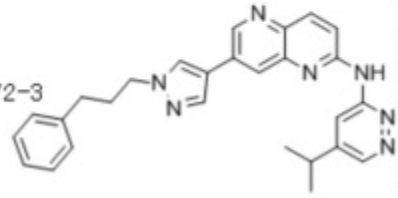


[1003] 3-Фенилпропил бромид (0,12 мл) добавляли к суспензии 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (100 мг) и карбоната калия (144 мг) в ацетонитриле (1 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(3-фенилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (61 мг).

MS m/z (M+H): 313.

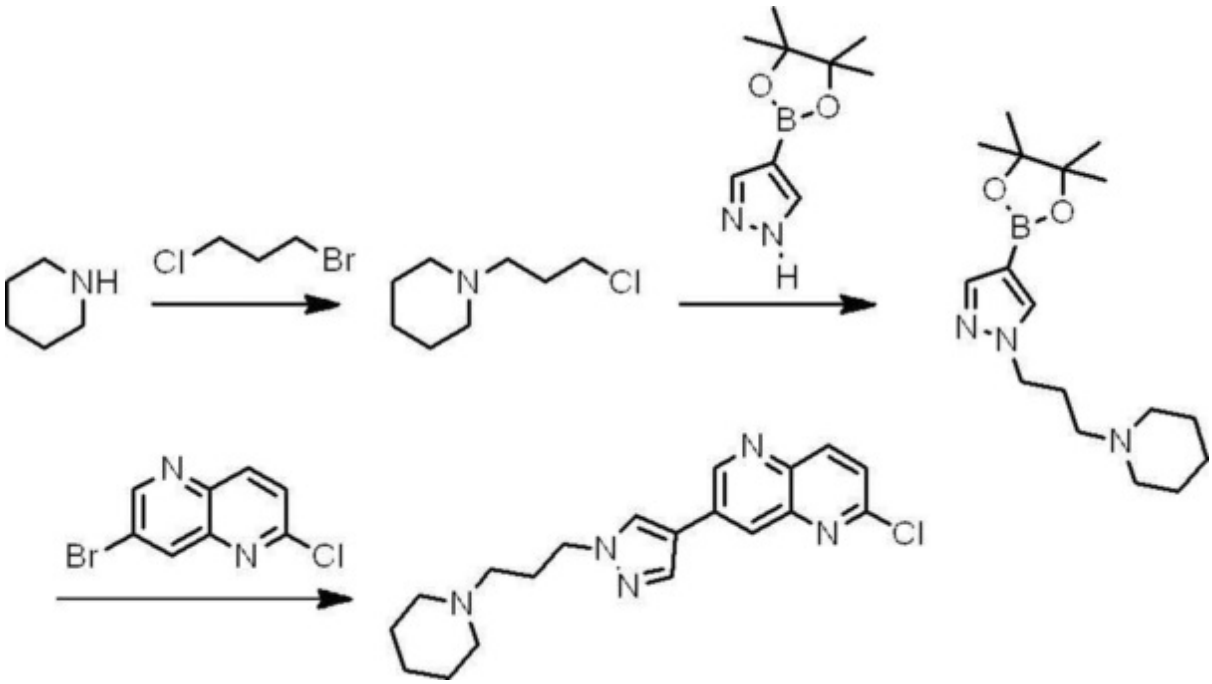
[1004] <0372-2 и 0372-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0372-2		MSm/z(M+H):349.
0372-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.88-8.81(2H,m),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.11(1H,s),7.98(1H,s),7.81(1H,s),7.63-7.59(1H,m),7.33-7.31(2H,m),7.23-7.21(3H,m),4.23(2H,t,J=6.9Hz),3.07-3.05(1H,m),2.70(2H,t,J=7.3Hz),2.36-2.26(2H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):450.

[1005] <Пример 0373>

<0373-1>



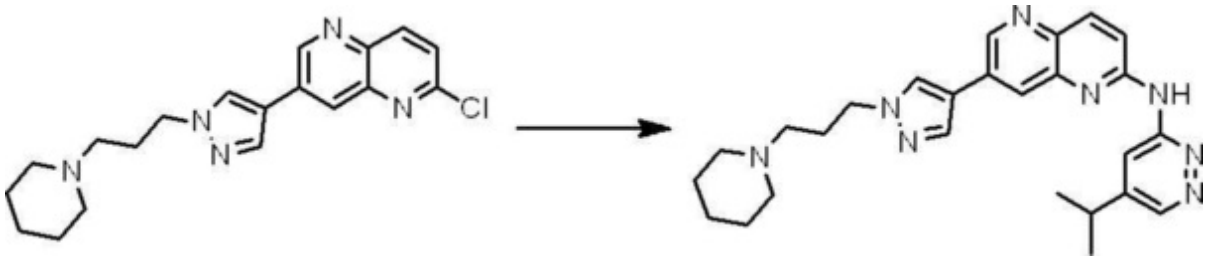
[1006] Пиперидин (0,43 мл) добавляли к раствору 1-бром-3-хлорпропана (0,32 мл) в толуоле (1,6 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду, и к ней добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту. Водный слой собирали путем разделения, доводили до pH 12, добавляя 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия,

и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(3-хлорпропил)пиперидин (451 мг) в виде светло-желтого масляного вещества. Смесь полученного 1-(3-хлорпропил)пиперидина (180 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (180 мг), карбоната цезия (610 мг), йодида натрия (28 мг) и 1,4-диоксана (1,9 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил) пропил)пиперидин.

7-Бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (50 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (14,7 мг) и карбонат натрия (44,1 мг) добавляли к раствору смеси полученного 1-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидина (80 мг) в 1,4-диоксане (2 мл)/вода (0,2 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3-(пиперидин-1-ил) пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (45 мг).

MS m/z (M+H): 356.

[1007] <0373-2>



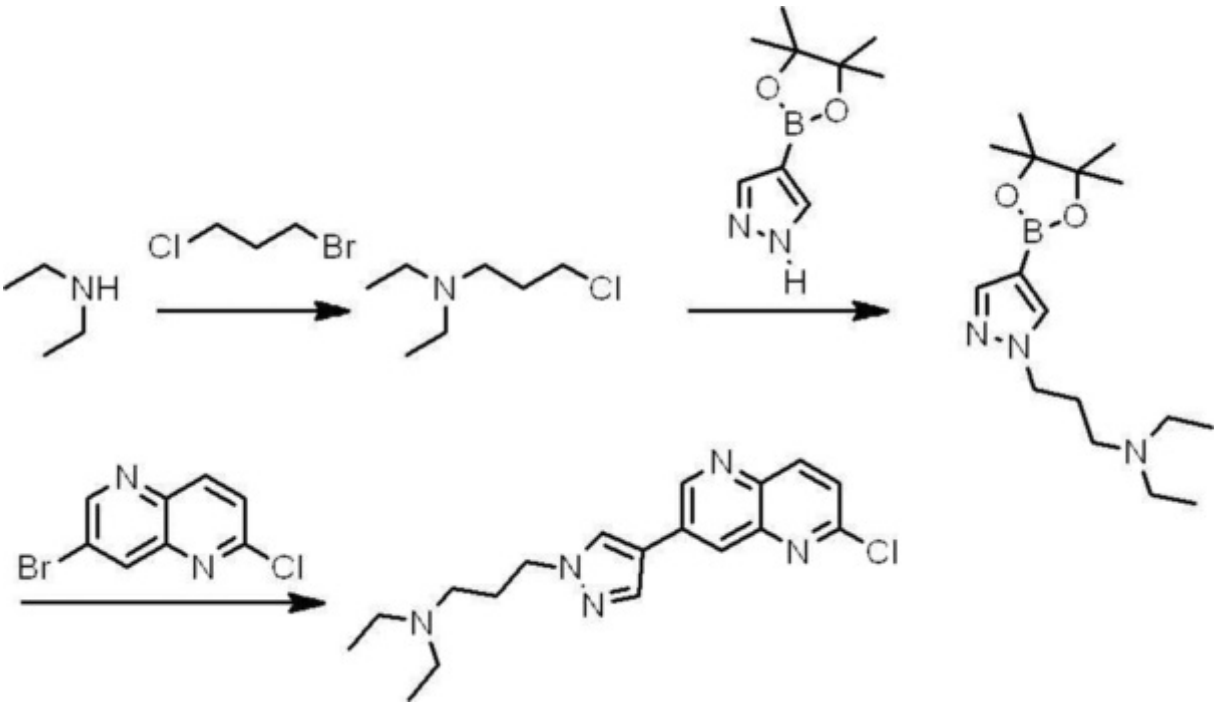
[1008] N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(пиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,96 (1H, с), 7,88 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,11-3,02 (1H, м), 2,36-2,31 (6H, м), 2,14-2,10 (2H, м), 1,62-1,60 (6H, м), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 457.

[1009] <Пример 0374>

<0374-1>

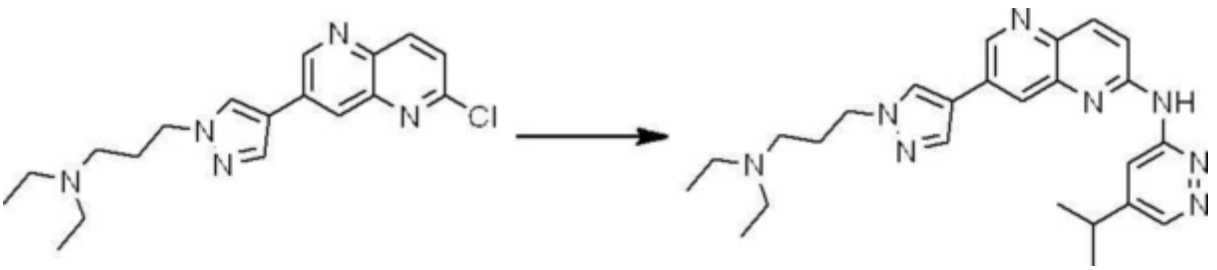


[1010] Диэтиламин (0,62 мл) добавляли к раствору 1-бром-3-хлорпропана (0,3 мл) в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 4,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и к ней добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (194 мг), карбонат цезия (651 мг) и йодид натрия (30 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N,N-диэтил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-амин.

7-Бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (50 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (14,7 мг) и карбонат натрия (44,1 мг) добавляли к раствору смеси полученного N,N-диэтил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-амина (80 мг) в 1,4-диоксане (2 мл)/вода (0,2 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диэтилпропан-1-амин (15 мг).

MS m/z (M+H): 344.

[1011] <0374-2>



[1012] 7-(1-(3-(Диэтиламино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-

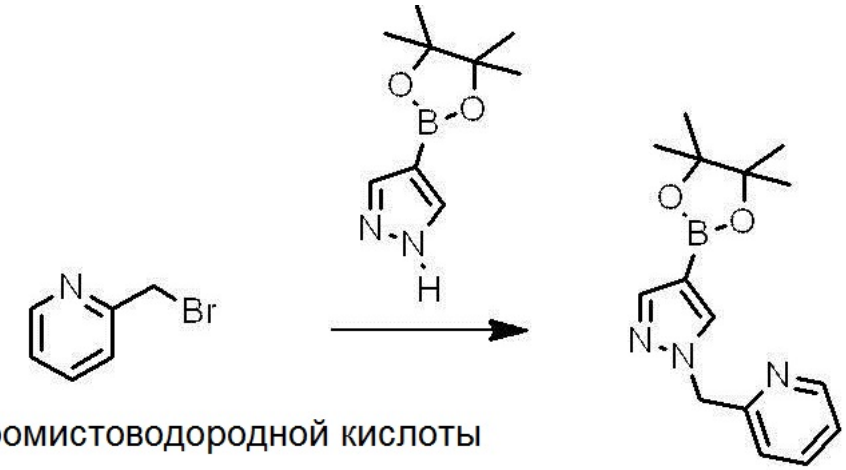
ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83-8,82 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,97 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,07-3,05 (1H, м), 2,58-2,55 (6H, м), 2,15 (2H, м), 1,43-1,41 (6H, м), 1,04 (6H, т, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

[1013] <Пример 0375>

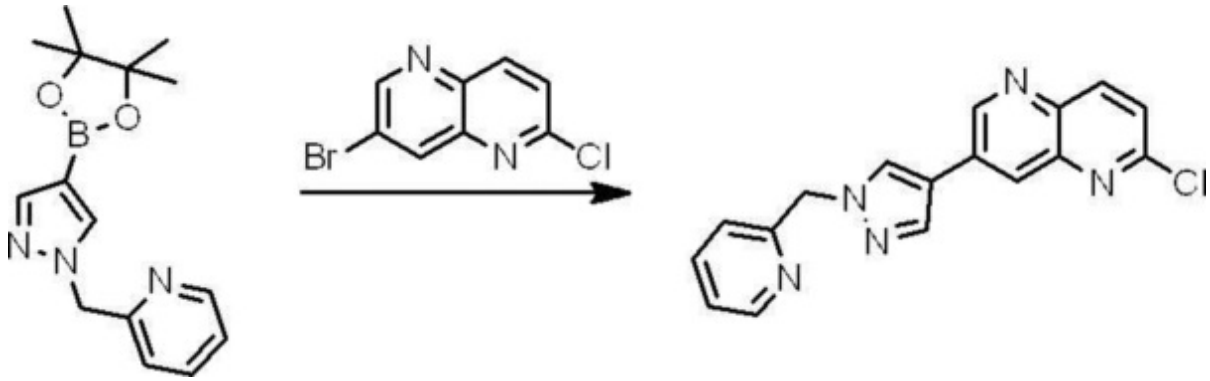
<0375-1>



[1014] Суспензию 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (195 мг), 2-(бромметил)пиридин гидробромата (302 мг) и карбоната калия (415 мг) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин (284 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 286.

[1015] <0375-2>

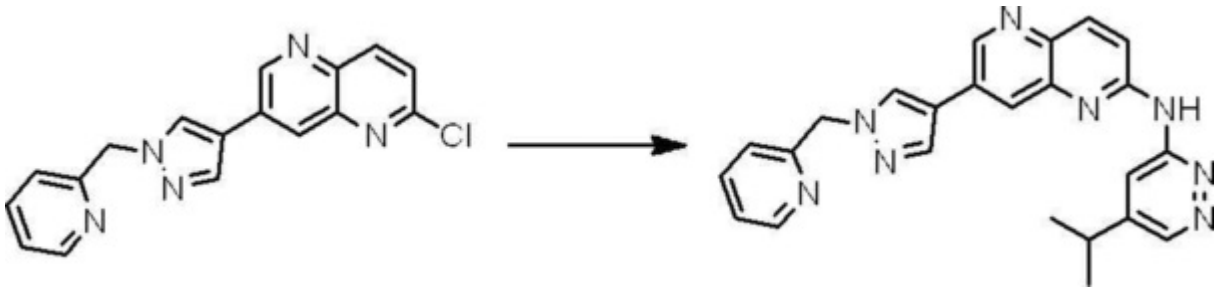


[1016] 1,4-Диоксан (2 мл)/вода (0,2 мл) добавляли к смеси 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (75 мг), 2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридина (105 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (21 мг) и карбоната натрия (65 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-

этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (64 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 322.

[1017] <0375-3>



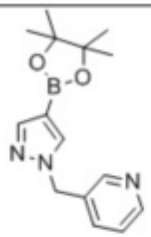
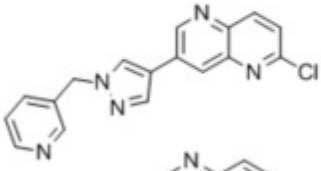
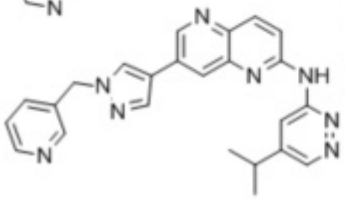
[1018] N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, с), 8,83-8,80 (2H, м), 8,63 (2H, д, J=4,6 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,9 Гц), 8,13 (1H, с), 8,04 (3H, м), 7,72-7,70 (1H, м), 7,22 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,56-5,52 (2H, м), 3,07-3,05 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 423.

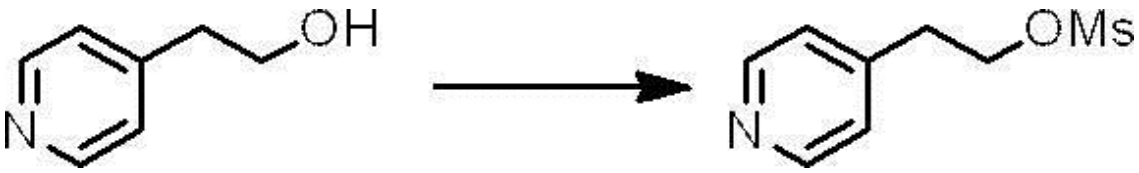
[1019] <Пример 0376>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0375-1, 0375-2, и 0001-5.

Пример No		
0376	0376-1	 MS m/z (M+H):286.
	0376-2	 MS m/z (M+H):322.
	0376-3	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.91(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,s),8.64-8.62(2H,m),8.53-8.52(1H,m),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.10(1H,d,J=2.0Hz),8.02(1H,s),7.88(1H,s),7.65-7.58(2H,m),7.35-7.32(1H,m),5.44(2H,s),3.06-3.04(1H,m),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z (M+H):423.

[1020] <Пример 0377>

<0377-1>



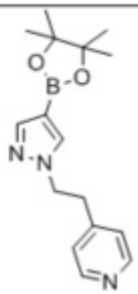
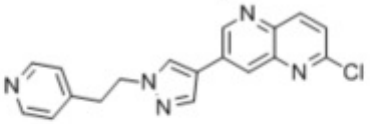
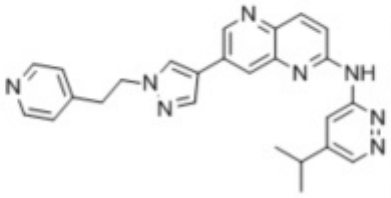
[1021] Триэтиламин (1 мл) добавляли к раствору 4-пиридинэтанола (0,28 мл) в тетрагидрофуране (5,8 мл), и к нему добавляли метансульфонилхлорид (0,28 мл) при

0°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали тетрагидрофураном. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-(пиридин-4-ил) этил метансульфонат (517 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 202.

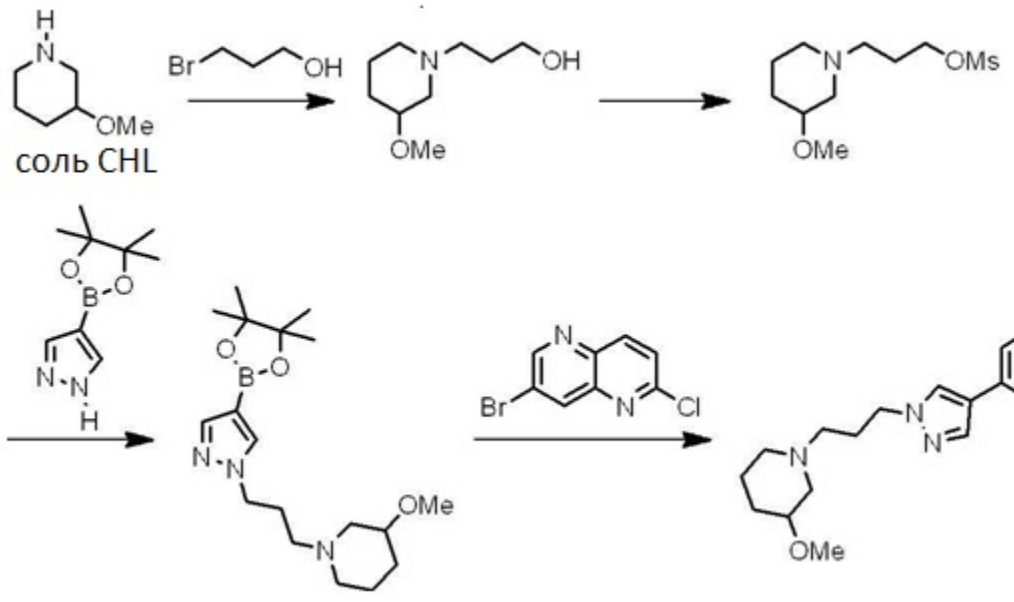
[1022] <0377-2-0377-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0375-1, 0375-2, и 0001-5.

Пример No		
0377-2		MSm/z(M+H):300.
0377-3		MSm/z(M+H):336.
0377-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.44(1H,s),8.88(2H,dd,J=9.2,2.0Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.54-8.50(2H,m),8.24(1H,d,J=9.2Hz), 8.06(1H,d,J=2.0Hz),8.00(1H,s),7.66-7.63(2H,m),7.07-7.06(2H,m),4.47(2H,t,J=6.9Hz),3.28(2H,t,J=6.9Hz),3.11-3.02(1H,m),1.43(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):437.

[1023] <Пример 0378>

<0378-1>



[1024] Карбонат калия (0,82 г) и 3-бром-1-пропанол (0,27 мл) добавляли к суспензии гидрохлорида 3-метоксипиперидина в ацетонитриле (4 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры,

нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-метоксипиперидин-1-ил)пропан-1-ол (400 мг) в виде коричневого масляного вещества.

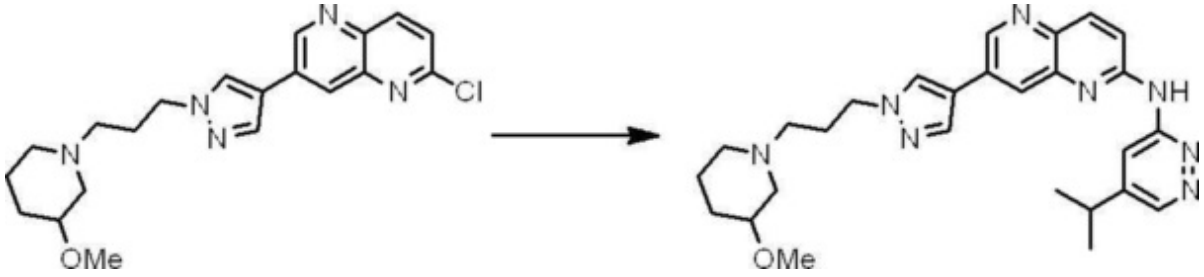
Триэтиламин (0,97 мл) добавляли к суспензии полученного 3-(3-метоксипиперидин-1-ил)пропан-1-ола (400 мг) в тетрагидрофуране (5,5 мл), и к ним добавляли метансульфонилхлорид (0,27 мл) при 0°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-метоксипиперидин-1-ил)пропил метансульфонат (668 мг) в виде коричневого масляного вещества.

4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (195 мг) и карбонат калия (279 мг) добавляли к раствору полученного 3-(3-метоксипиперидин-1-ил)пропил метансульфоната (375 мг) в ацетонитриле (2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 17,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-метокси-1-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидин (393 мг) в виде коричневого масляного вещества.

7-Бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (50 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (15 мг), и карбонат натрия (44 мг) добавляли к раствору смеси полученного 3-метокси-1-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидина (181 мг) в 1,4-диоксане (2,1 мл)/вода (0,21 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3-(3-метоксипиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (23 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 386.

[1025] <0378-2>



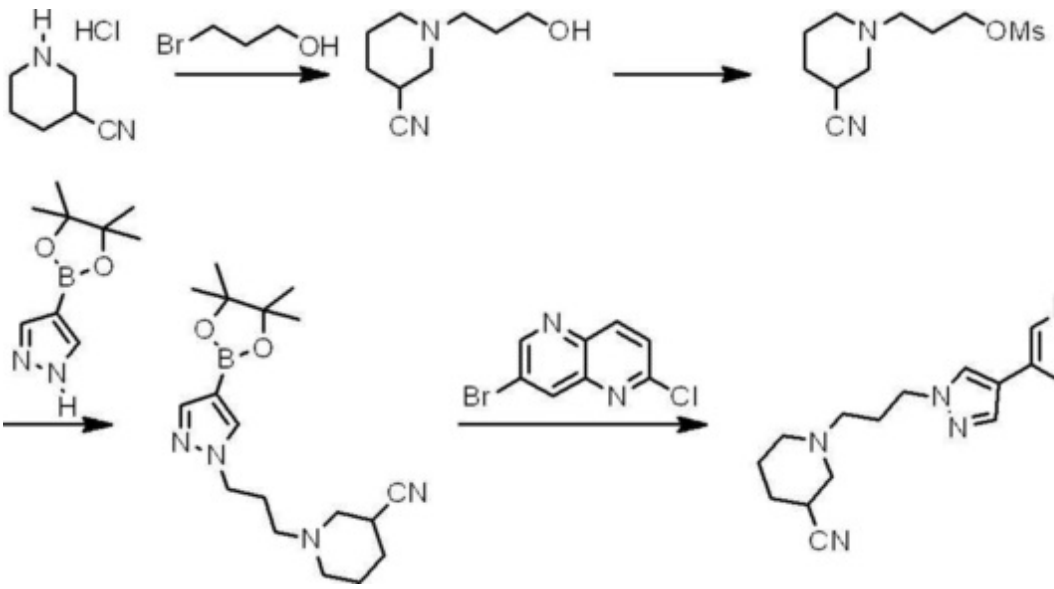
[1026] N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-метоксипиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,48 (1H, с), 8,93 (2H, с), 8,83-8,83 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11-8,10 (1H, м), 7,93 (2H, д, J=20,5 Гц), 7,67 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,29 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,37 (3H, с), 3,35-3,29 (1H, м), 3,12-3,03 (1H, м), 2,86-2,82 (1H, м), 2,59-2,57 (1H, м), 2,38 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,25-1,74(8H, м), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 487.

[1027] <Пример 0379>

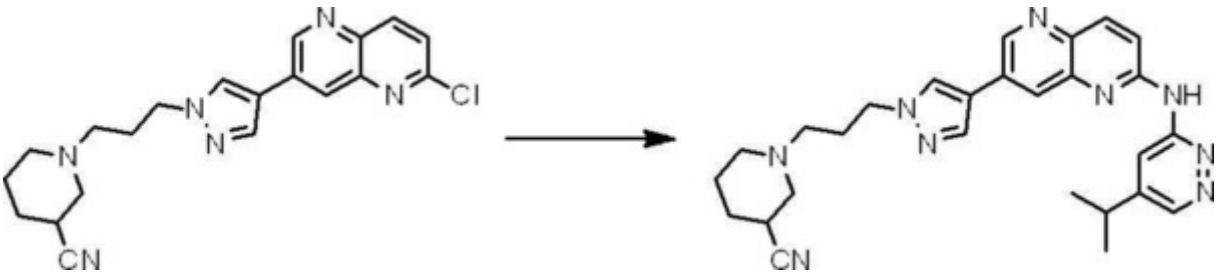
<0379-1>



[1028] 1-(3-(4-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-карбонитрил получали в виде бесцветного масляного вещества так же, как описано в примере 0378-1.

MS m/z (M+H): 381.

[1029] <0379-2>



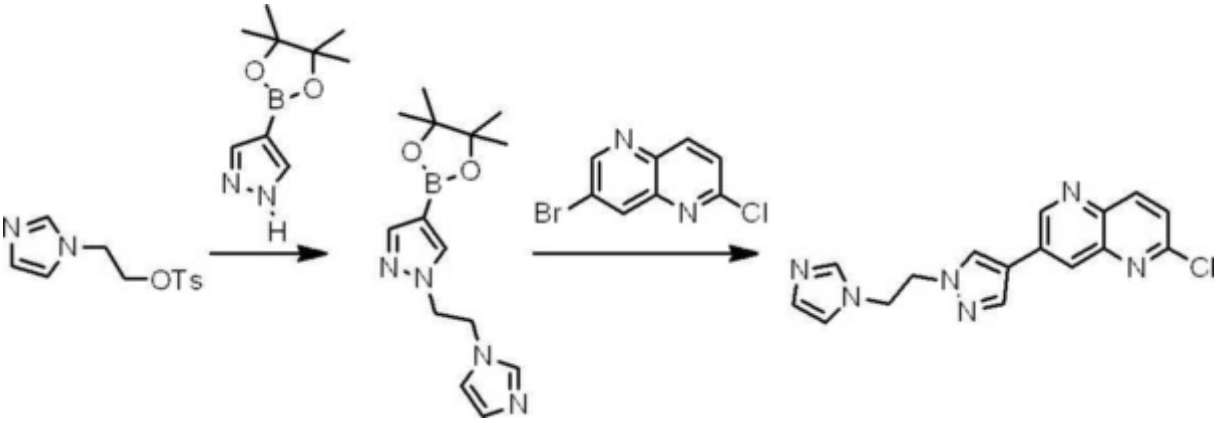
[1030] 1-(3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидин-3-карбонитрил получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,97 (1H, с), 8,83-8,81 (2H, м), 8,26-8,23 (1H, м), 8,15 (1H, с), 8,04 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,45-7,42 (1H, м), 4,36-4,32 (2H, м), 3,07-3,05 (1H, м), 2,87-2,83 (1H, м), 2,67-1,64(12H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 482.

[1031] <Пример 0380>

<0380-1>

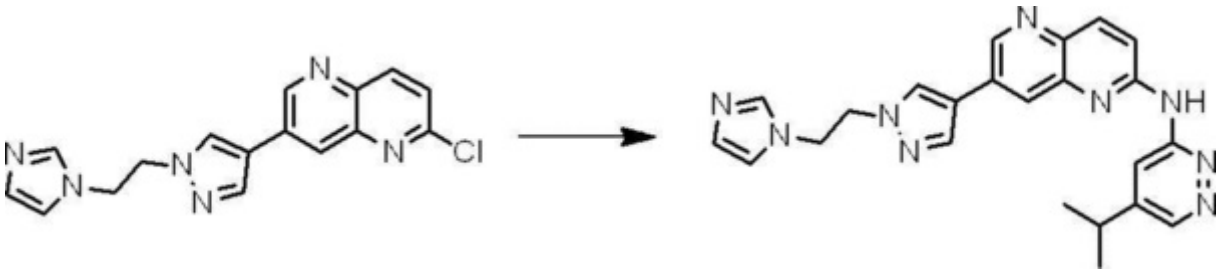


[1032] 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (194 мг) и карбонат калия (276 мг) добавляли к раствору 2-(1H-имидазол-1-ил)этил 4-метилбензолсульфоната (430 мг) в ацетонитриле (2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 17,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нерастворимое вещество отфильтровывали. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (341 мг) в виде коричневого масляного вещества.

7-Бром-2-хлор-1,5-нафтиридин (50 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (14 мг) и карбонат натрия (45 мг) добавляли к раствору смеси полученного 1-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (152 мг) в 1,4-диоксане (2,1 мл)/вода (0,21 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывки объединяли, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (20 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 325.

[1033] <0380-2>



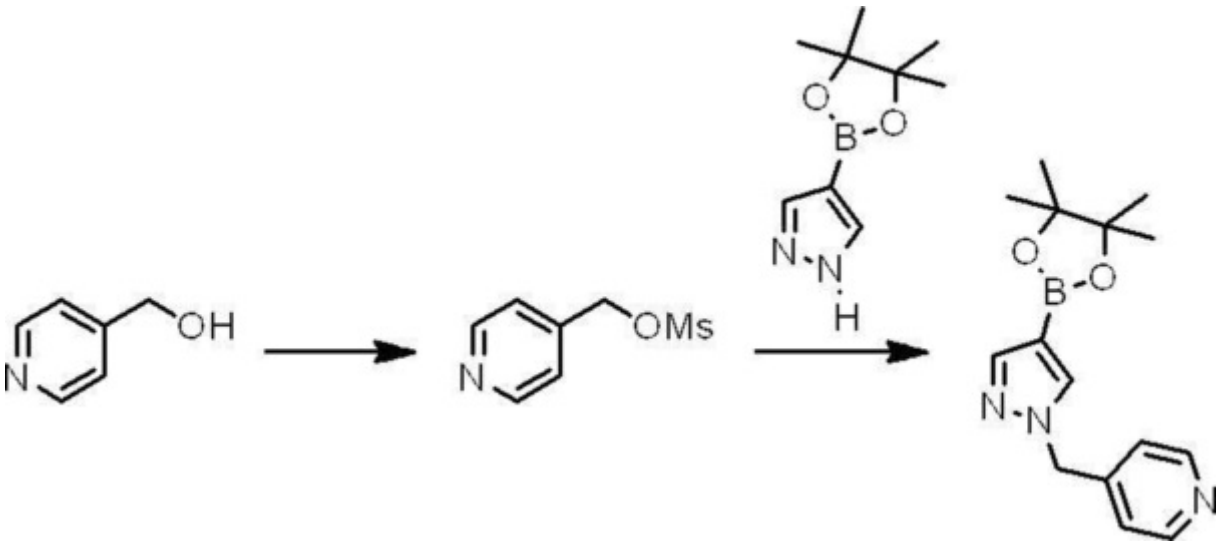
[1034] 7-(1-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде коричневого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,84-8,82 (3H, м), 8,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,05-8,04 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,49 (1H, с), 7,29 (1H, с), 7,04 (1H, с), 6,73 (1H, с), 4,55-4,49 (4H, м), 3,08-3,06 (1H, м), 1,44-1,42 (6H, д).

MS m/z (M+H): 426.

[1035] <Пример 0381>

<0381-1>



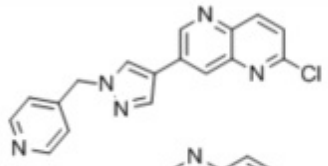
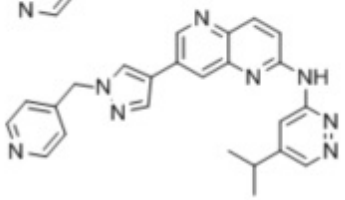
[1036] Триэтиламин (0,15 мл) добавляли к раствору 4-пиридинметанола (102 мг) в тетрагидрофуране (2,2 мл), и к ним добавляли метансульфонилхлорид (0,08 мл) при 0°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и фильтровальный осадок промывали тетрагидрофураном (5 мл). Фильтрат и промывки объединяли, получая, таким образом, (пиридин-4-ил)метил метансульфонат в виде желтого раствора.

Ацетонитрил (2 мл), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (148 мг) и карбонат калия (211 мг) добавляли к полученному желтому раствору, а затем перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, метанол-этилацетат), получая, таким образом, 4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин (29 мг).

MS m/z (M+H): 286.

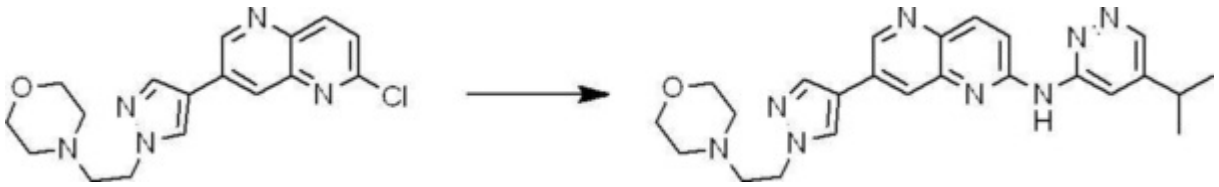
[1037] <0381-2 и 0381-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0375-2 и 0001-5.

Пример No		
0381-2		MS m/z (M+H): 322.
0381-3		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.94 (1H, s), 8.83-8.80 (2H, m), 8.63 (2H, d, J=5.3 Hz), 8.27-8.24 (1H, m), 8.09 (2H, d, J=18.5 Hz), 7.92 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.15 (2H, d, J=5.3 Hz), 5.44 (2H, s), 3.06-3.04 (1H, m), 1.41 (6H, d, J=7.3 Hz). MS m/z (M+H): 423.

[1038] <Пример 0382>

<0382-1>



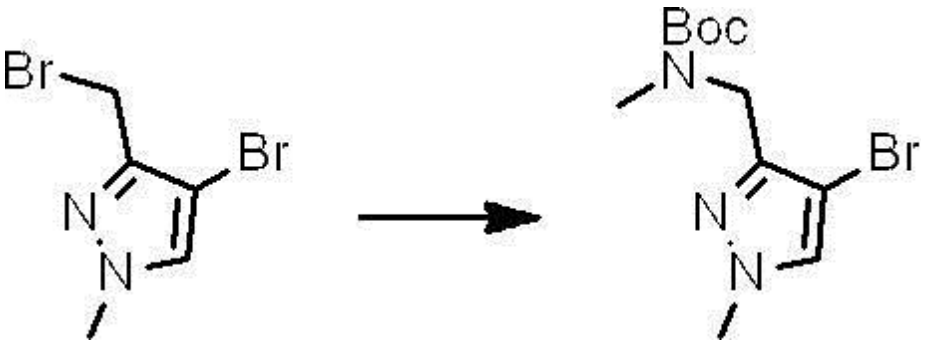
[1039] N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,40 (1H, ушир.с), 8,93 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,91 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,83 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,96 (2H, с), 7,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,35 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (4H, м), 3,07 (1H, м), 2,89 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,54 (4H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

[1040] <Пример 0383>

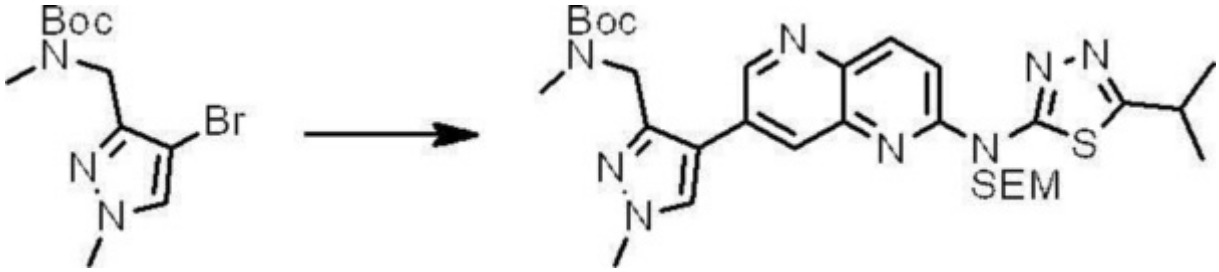
<0383-1>



[1041] 60% Гидрид натрия (47 мг) добавляли к раствору 4-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразола (200 мг) и трет-бутил N-метилкарбамата (155 мг) в N-метилпирролидоне (4 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, трет-бутил ((4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил) (метил)карбамат (60 мг).

MS m/z (M+H): 304,306.

[1042] <0383-2>



[1043] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), бис(пинаколато)дибора (157 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (3 мг), ацетата калия (8 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Трет-Бутил ((4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил) (метил)карбамат (13 мг), карбонат

натрия (8 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и воду (0,1 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, трет-бутил ((4-(6-((5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил) метил) (метил)карбамат (4,3 мг).

MS m/z (M+H):625.

[1044] <0383-3>

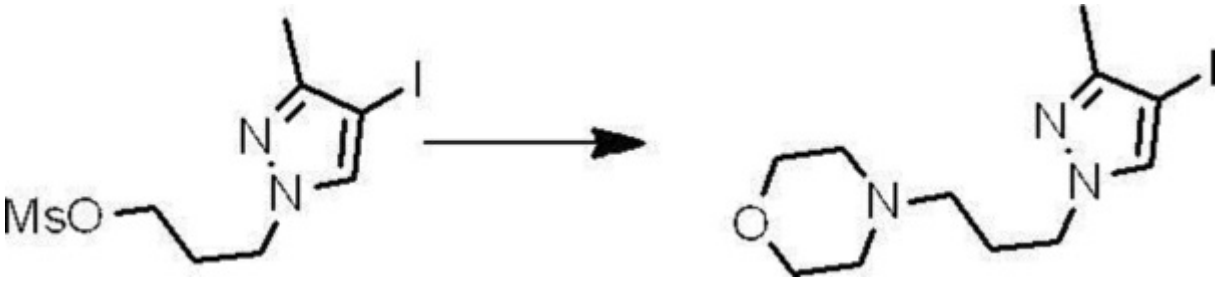
[1045] Воду (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к трет-бутил ((4-(6-((5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)((2-(триметилсилил)этокси)метил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил) (метил)карбамату (4,3 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(1-метил-3-((метиламино)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (1,6 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,83 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,33 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,80 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,99 (3H, с), 3,94 (2H, с), 3,49-3,36 (1H, м), 2,54 (3H, с), 1,49 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 395.

[1046] <Пример 0384>

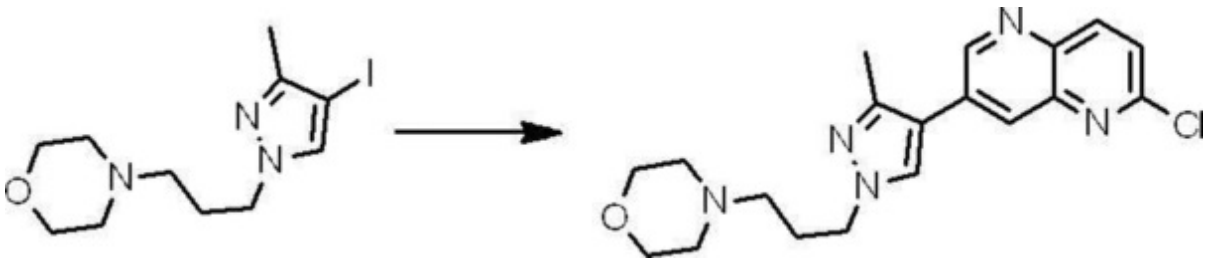
<0384-1>



[1047] Морфолин (0,051 мл) добавляли к смеси 3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил) пропилметансульфоната (135 мг), карбоната калия (108 мг) и ацетонитрила (2 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (44 мг).

MS m/z (M+H): 336.

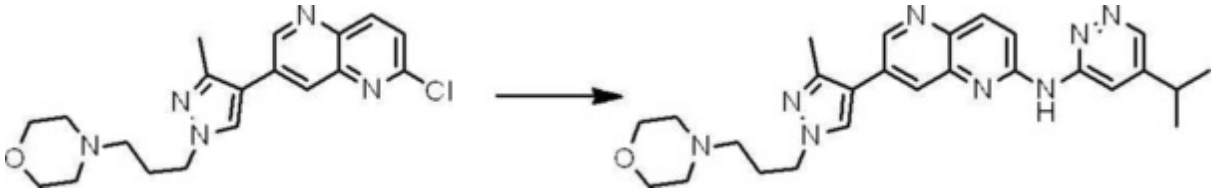
[1048] <0384-2>



[1049] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (32 мг), бис(пинаколато)дибора (50 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (11 мг), ацетата калия (26 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли 4-(3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (44 мг), карбонат натрия (28 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (9 мг) и воду (0,1 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (10 мг).

MS m/z (M+H): 372.

[1050] <0384-3>



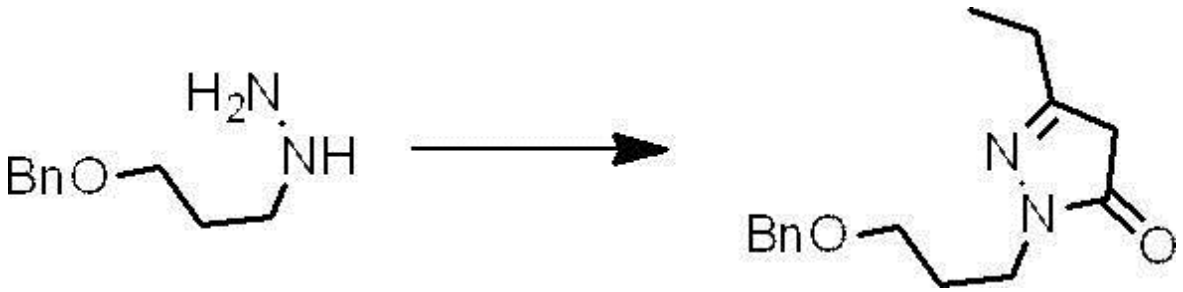
[1051] Смесь 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил) морфолина (10 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (5,5 мг), трис(дибензилиденацетон) дипалладия (0) (2,4 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (3,1 мг), карбоната цезия (22 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(3-метил-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,8 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,90 (1H, ушир.с), 8,79 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,71 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,78 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,77-3,71 (4H, м), 3,10-2,99 (1H, м), 2,52-2,45 (4H, м), 2,51 (3H, с), 2,41 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,17-2,05 (2H, м), 1,41 (6H, д, J=7,5 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1052] <Пример 0385>

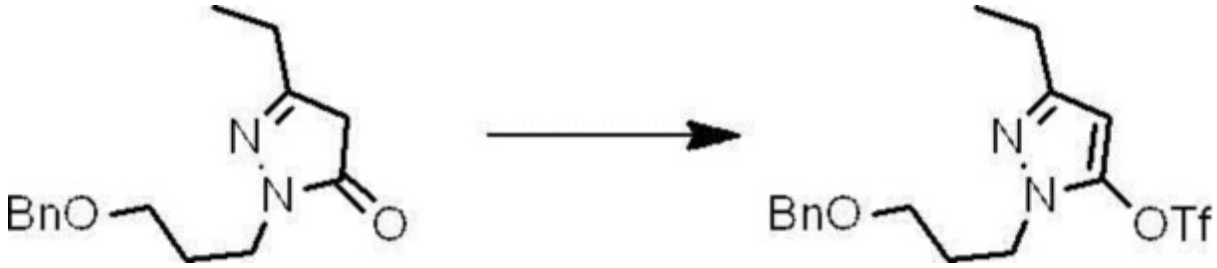
<0385-1>



[1053] Этил 3-оксопентаноат (2,15 мл) добавляли к раствору (3-(бензилокси)пропил) гидразина (2,27 г) в этаноле (12 мл), а затем перемешивали в течение 5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(3-(бензилокси)пропил)-3-этил-1H-пиразол-5(4H)-он (994 мг).

MS m/z (M+H): 261.

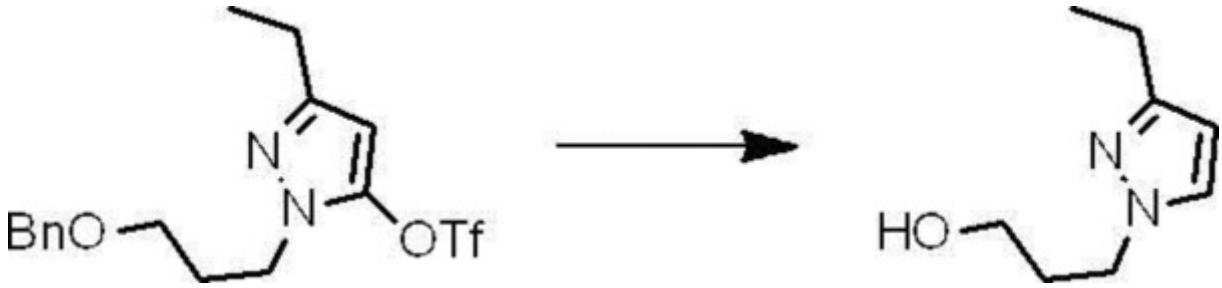
[1054] <0385-2>



[1055] Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,937 мл) добавляли к раствору 1-(3-(бензилокси)пропил)-3-этил-1H-пиразол-5(4H)-она (994 мг) и пиридина (0,553 мл) в дихлорметане (19 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и дихлорметан. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (1-(3-(бензилокси) пропил)-3-этил-1H-пиразол-5-ил) трифторметансульфонат (1,43 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,37-2,50(5H, м), 5,91 (1H, с), 4,49 (2H, с), 4,12 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,46 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,59 (2H, кв.,J=7,2 Гц), 2,19-2,08 (2H, м), 1,21 (3H, т, J=7,2 Гц).

[1056] <0385-3>

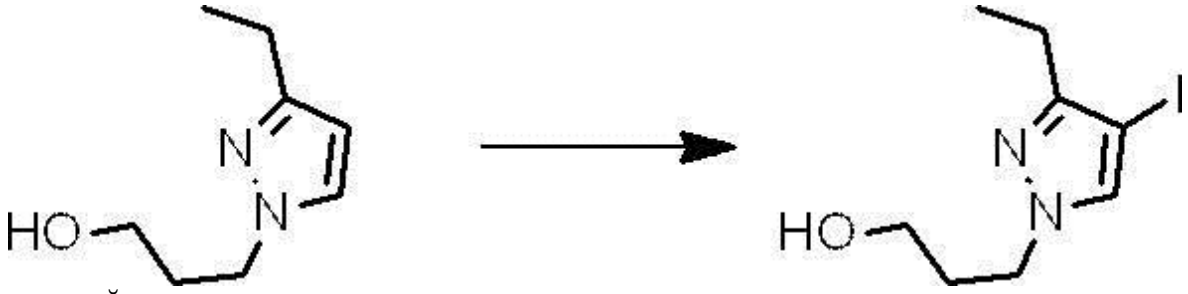


[1057] (1-(3-(Бензилокси)пропил)-3-этил-1H-пиразол-5-ил) трифторметансульфонат (1,43 г) добавляли к смеси 20% гидроксида палладий-уголь (150 мг) и метанола (30 мл), а затем перемешивали в течение 5 часов в атмосфере водорода. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-этил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (1,15 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,79 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,42 (1H, д, J=2,7 Гц), 4,60 (2H, т, J=6,6 Гц),

3,73 (2H, т, J=5,4 Гц), 2,88 (2H, кв.,J=8,1 Гц), 2,27-2,14 (2H, м), 1,26 (3H, т, J=8,1 Гц).

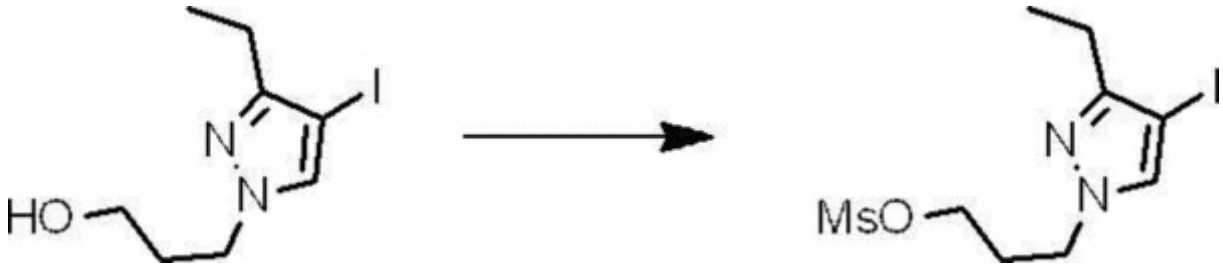
[1058] <0385-4>



[1059] Йод (557 мг) и церий-аммоний нитрат (1,20 г) добавляли к раствору 3-(3-этил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (1,15 г) в ацетонитриле (8 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (821 мг).

MS m/z (M+H): 281.

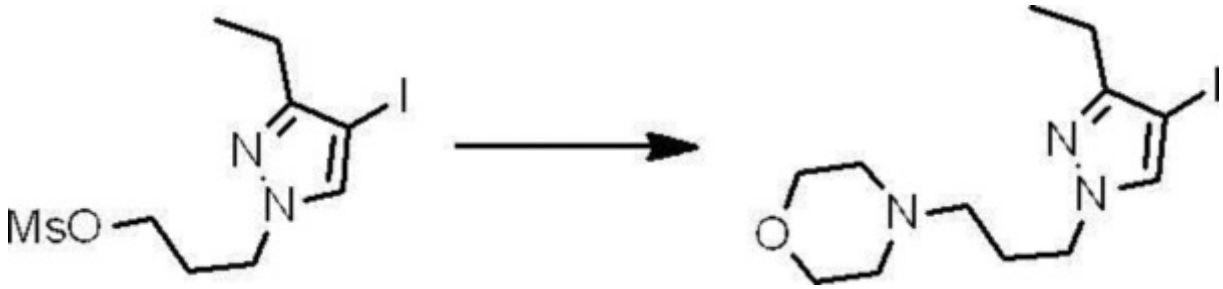
[1060] <0385-5>



[1061] Метансульфонилхлорид (0,342 мл) добавляли к раствору 3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (821 мг) и триэтиламина (0,823 мл) в дихлорметане (15 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфонат (1,00 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,39 (1H, с), 4,20 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,03 (3H, с), 2,60 (2H, кв., J=7,8 Гц), 2,33-2,22 (2H, м), 1,22 (3H, т, J=7,8 Гц).

[1062] <0385-6>

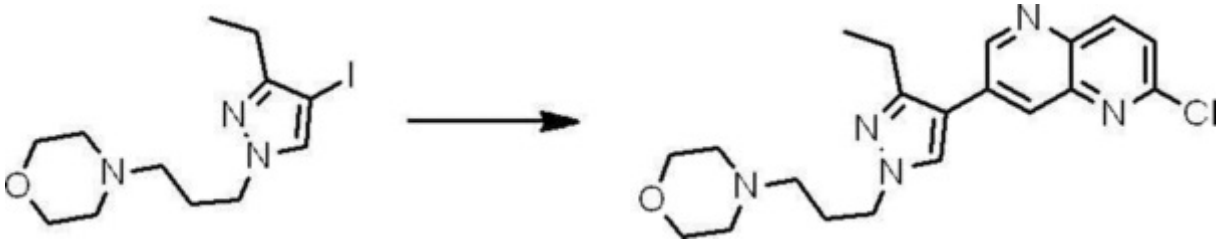


[1063] Морфолин (0,182 мл) добавляли к смеси 3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил) пропил метансульфоната (500 мг), карбоната калия (384 мг) и ацетонитрила (7 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали

насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (204 мг).

MS m/z (M+H): 350.

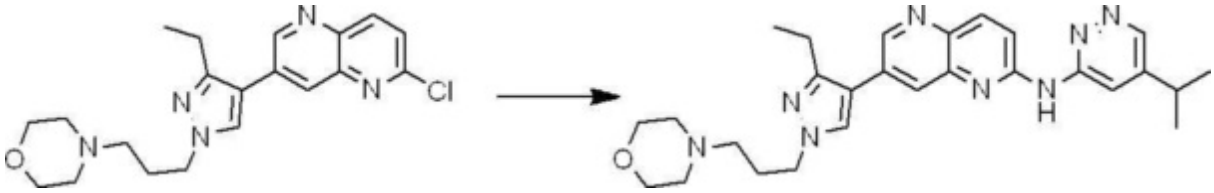
[1064] <0385-7>



[1065] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (142 мг), бис(пинаколато)дибора (223 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (47 мг), ацетата калия (115 мг) и 1,4-диоксана (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К ним добавляли 4-(3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (204 мг), карбонат натрия (124 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (41 мг) и воду (0,3 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-этил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (18 мг).

MS m/z (M+H): 386.

[1066] <0385-8>



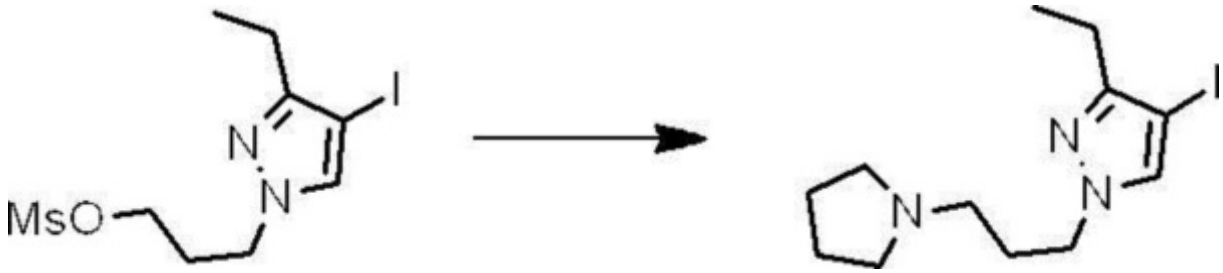
[1067] Смесь 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-этил-1H-пиразол-1-ил)пропил) морфолина (18 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (9,6 мг), трис(дибензилиденацетон) дипалладия (0) (4,2 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (5,4 мг), карбоната цезия (38 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-этил-1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (6,9 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,94 (1H, ушир.с), 8,76 (1H, ушир.с), 8,71 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, ушир.с), 7,74 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,23 (2H, т, J= 7,2 Гц), 3,78-3,71 (4H, м), 3,10-2,98 (1H, м), 2,89 (2H, кв., J=7,2 Гц), 2,53-2,45 (4H, м), 2,42 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,19-2,05 (2H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 487.

[1068] <Пример 0386>

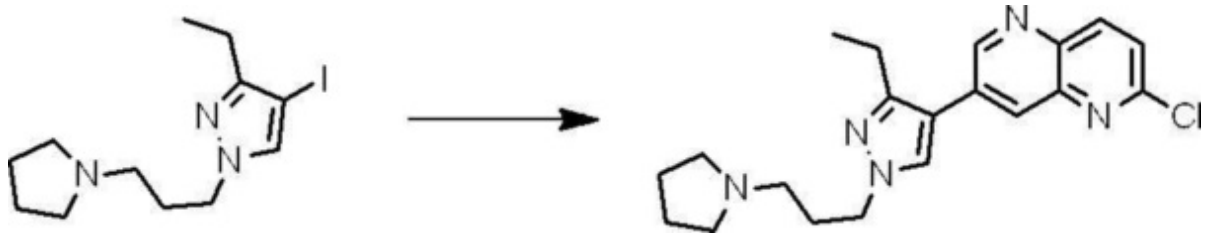
<0386-1>



[1069] Пирролидин (0,172 мл) добавляли к смеси 3-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил) пропил метансульфоната (500 мг), карбоната калия (384 мг) и ацетонитрила (7 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-этил-4-йод-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (250 мг).

MS m/z (M+H): 334.

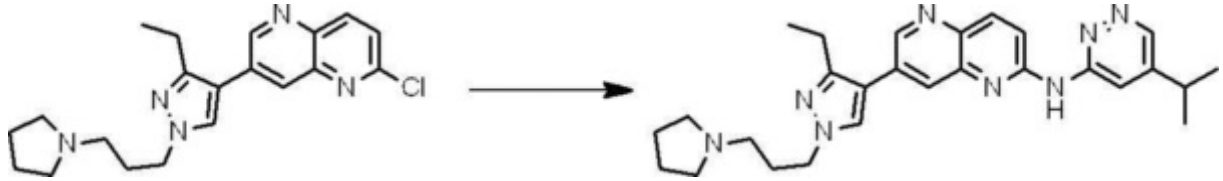
[1070] <0386-2>



[1071] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (182 мг), бис(пинаколато)дибора (286 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (61 мг), ацетата калия (147 мг) и 1,4-диоксана (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. 3-Этил-4-йод-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (250 мг), карбонат натрия (158 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (53 мг) и воду (0,4 мл) к ним добавляли, а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(3-этил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (161 мг).

MS m/z (M+H): 370.

[1072] <0386-3>



[1073] Смесь 2-хлор-7-(3-этил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (161 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (9,6 мг), трис(дибензилиденацетон) дипалладия (0) (4,2 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (5,4 мг), карбоната цезия (38 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-этил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-

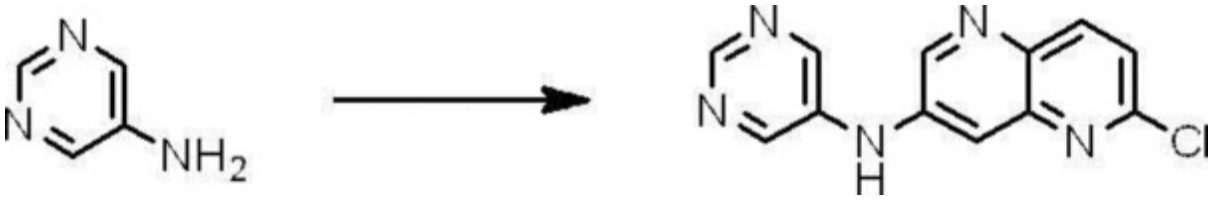
нафтиридин-2-амин (9,3 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,95 (1H, ушир.с), 8,78 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,71 (1H, м), 8,22 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,09 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,77 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,22 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,10-2,98 (1H, м), 2,89 (2H, кв.,J=7,2 Гц), 2,65-2,48 (6H, м), 2,21-2,07 (2H, м), 1,88-1,80 (4H, м), 1,41 (6H, д, J=7,5 Гц), 1,31 (3H, т, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 471.

[1074] <Пример 0387>

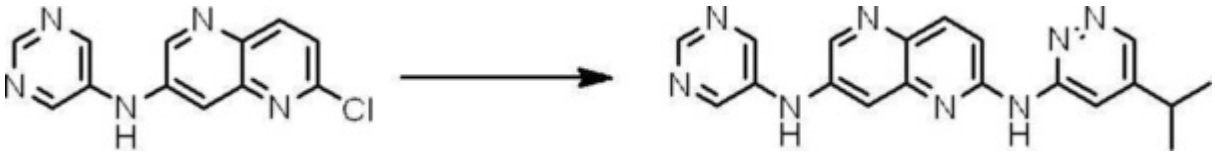
<0387-1>



[1075] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (100 мг), пиримидин-5-амина (38 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (37 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (47 мг), карбоната цезия (267 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 6-хлор-N-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-3-амин (32 мг).

MS m/z (M+H): 258.

[1076] <0387-2>



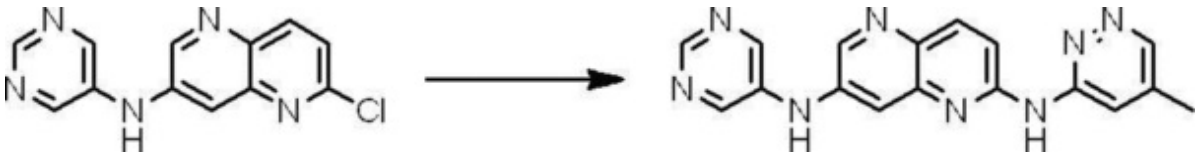
[1077] Смесь 6-хлор-N-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-3-амина (10 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (8,0 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3,5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (4,5 мг), карбонат цезия (25 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-N^7-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (4,5 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,63 (1H, с), 9,17 (1H, с), 8,83 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,79 (1H, с), 8,77 (2H, с), 8,70 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,14 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,67 (1H, д, J= 2,7 Гц), 7,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,07-2,93 (1H, м), 1,28 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 359.

[1078] <Пример 0388>

<0388-1>



[1079] Смесь 6-хлор-N-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-3-амина (10 мг), 5-метилпиридазин-3-амина (6,4 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3,5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (4,5 мг), карбоната цезия (25 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый

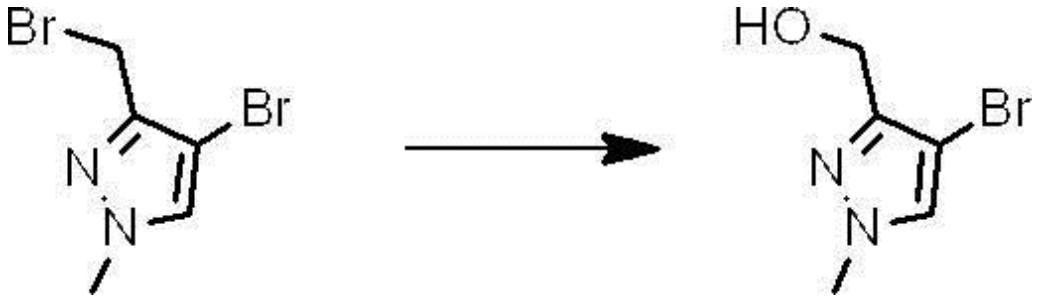
реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N^2-(5-метилпиридазин-3-ил)-N^7-(пиримидин-5-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (1,6 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,81 (1H, с), 8,75 (2H, с), 8,73 (1H, ушир.с), 8,64 (1H, ушир.с), 8,51 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,12 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,83 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 2,45 (3H, с).

MS m/z (M+H): 331.

[1080] <Пример 0389>

<0389-1>



[1081] Раствор 4-бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразола (521 мг) и карбоната калия (850 мг) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (6 мл) перемешивали в течение 8 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол (334 мг).

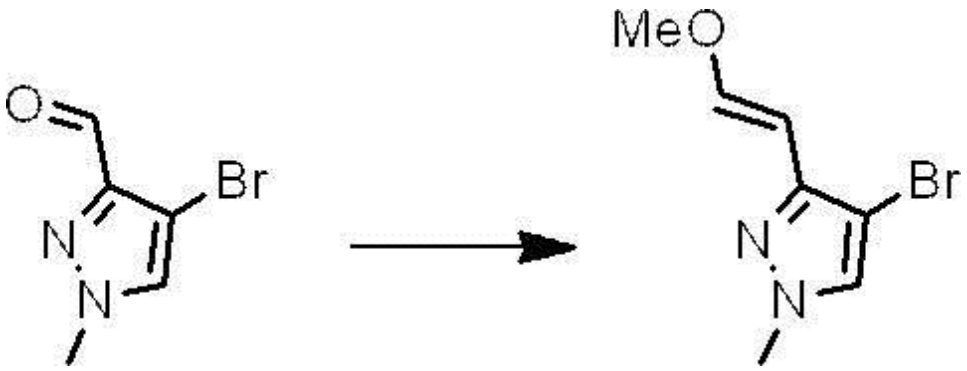
MS m/z (M+H): 191,193.

[1082] <0389-2>

[1083] Смесь (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (334 мг), диоксида магния (756 мг), и дихлорметана (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегид (271 мг).

MS m/z (M+H): 189,191.

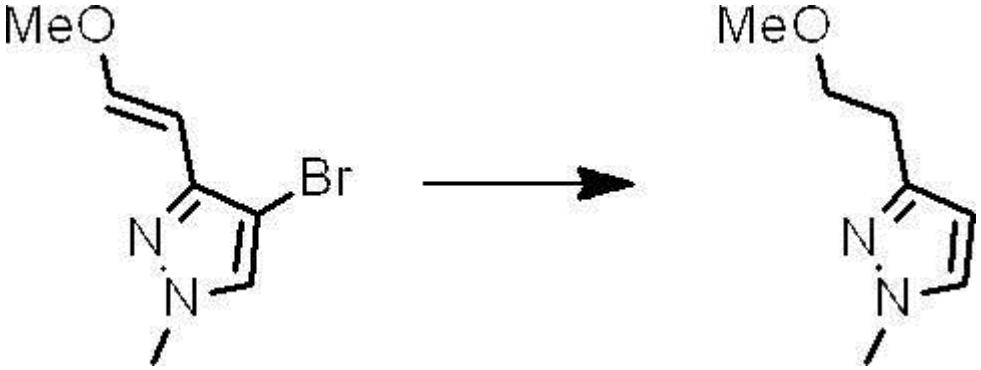
[1084] <0389-3>



[1085] Трет-бутоксид калия (159 мг) добавляли к раствору (метоксиметил) трифенилфосфониум хлорида (396 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, и к реакционной смеси добавляли раствор 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегида (168 мг) в тетрагидрофуране (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, (E)-4-бром-3-(2-метоксивинил)-1-метил-1H-пиразол (49 мг).

MS m/z (M+H): 217.

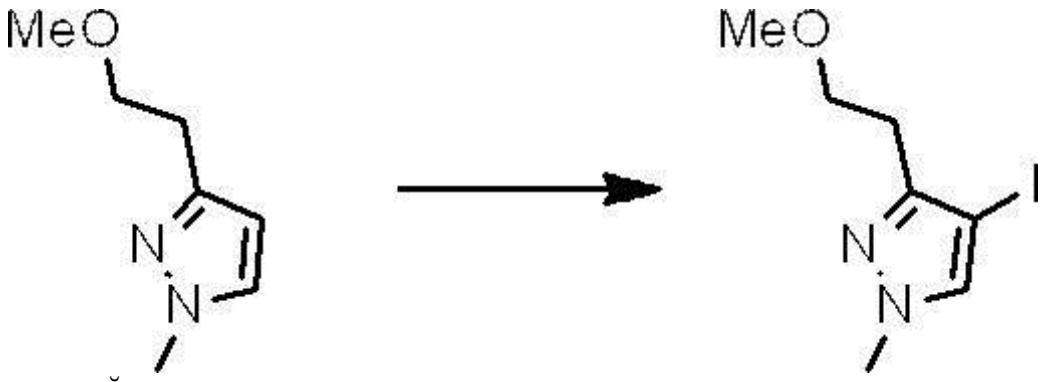
[1086] <0389-4>



[1087] (E)-4-Бром-3-(2-метоксивинил)-1-метил-1H-пиразол (49 мг) добавляли к смеси 10% палладий-уголь (20 мг) и метанол (5 мл), а затем перемешивали в течение 4 часов в атмосфере водорода. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол (46 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,53 (1H, ушир.с), 6,46 (1H, ушир.с), 4,28 (3H, с), 3,76 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,38 (3H, с), 3,15 (2H, т, J=6,0 Гц).

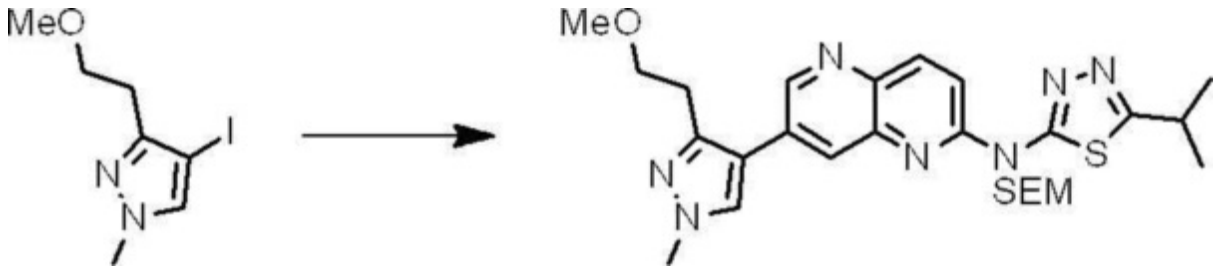
[1088] <0389-5>



[1089] Йод (34 мг) и нитрат церий-аммония(74 мг) добавляли к раствору 3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразола (46 мг) в ацетонитриле (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-йод-3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол (35 мг).

MS m/z (M+H): 267.

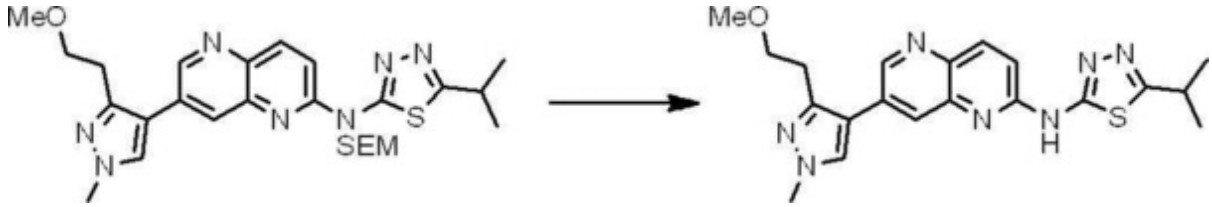
[1090] <0389-6>



[1091] Смесь N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), бис(пинаколато)дибора (13 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (3 мг), ацетата калия (8 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К ним добавляли 4-йод-3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол (11 мг), карбонат натрия (8 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) и воду (0,1 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (5,6 мг).

MS m/z (M+H): 540.

[1092] <0389-7>



[1093] Воду (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 5-изопропил-N-(7-(3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-N-((2-

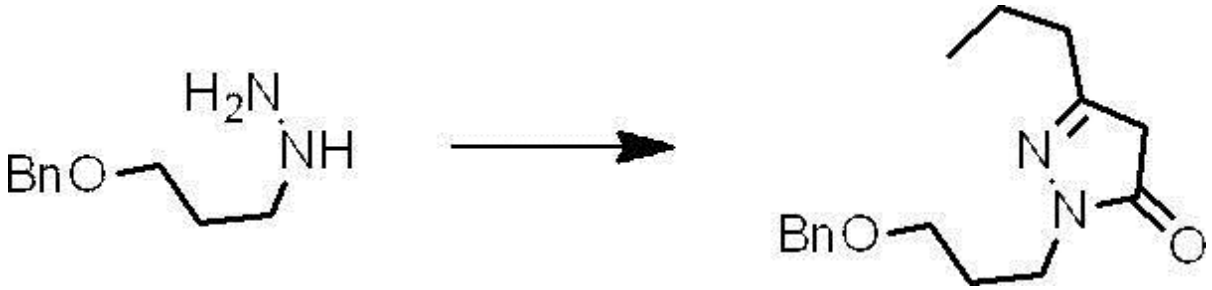
(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (5,6 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 5-изопропил-N-(7-(3-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (5,2 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,80 (1H, ушир.с), 8,31 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,70 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,97 (3H, с), 3,75 (2H, т, J=7,5 Гц), 3,48-3,34 (1H, м), 3,40 (3H, с), 3,11 (2H, т, J=7,5 Гц), 1,48 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 410.

[1094] <Пример 0390>

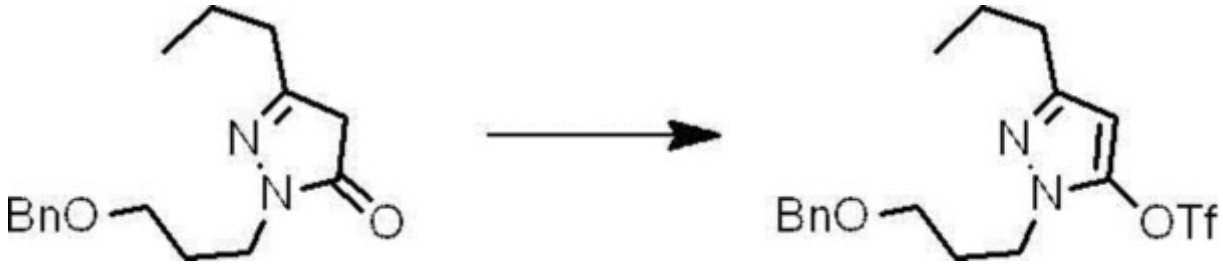
<0390-1>



[1095] Этил 3-оксогексаноат (2,32 мл) добавляли к раствору (3-(бензилокси)пропил) гидразину (2,19 г) в этаноле (12 мл), а затем перемешивали в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(3-(бензилокси)пропил)-3-пропил-1H-пиразол-5(4H)-он (930 мг).

MS m/z (M+H): 275.

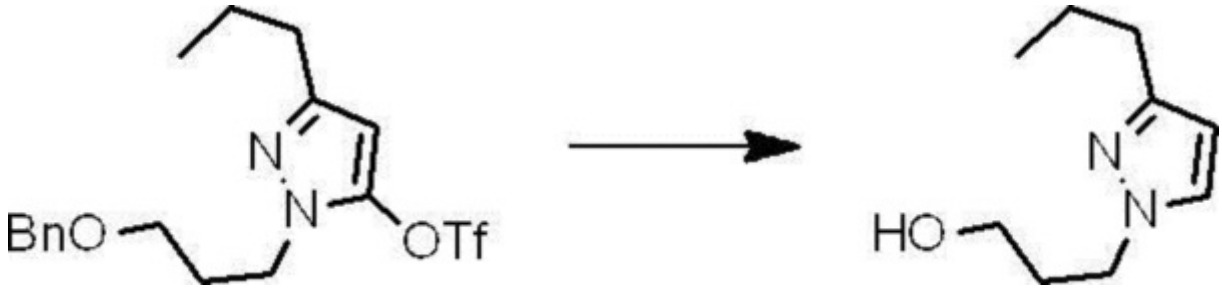
[1096] <0390-2>



[1097] Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,834 мл) добавляли к раствору 1-(3-(бензилокси)пропил)-3-пропил-1H-пиразол-5(4H)-она (930 мг) и пиридина (0,492 мл) в дихлорметане (17 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и дихлорметан. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (1-(3-(бензилокси) пропил)-3-пропил-1H-пиразол-5-ил) трифторметансульфонат (1,41 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36-7,24(5H, м), 5,90 (1H, с), 4,48 (2H, с), 4,12 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,45 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,53 (2H, т, J=8,1 Гц), 2,19-2,08 (2H, м), 1,75-1,55 (2H, м), 0,94 (3H, т, J= 7,2 Гц).

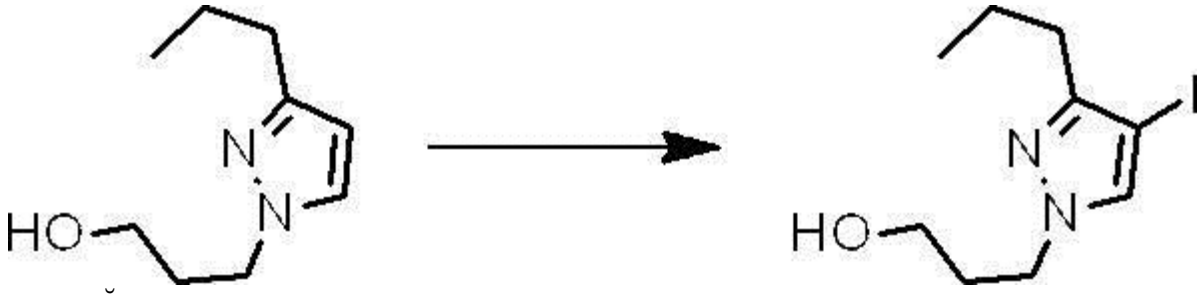
[1098] <0390-3>



[1099] (1-(3-(Бензилокси)пропил)-3-пропил-1H-пиразол-5-ил)-трифторметансульфонат (1,41 г) добавляли к смеси 20% гидроксида палладий-уголь (100 мг) и метанола (15 мл), а затем перемешивали в течение 2 часов в атмосфере водорода. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (1,08 г).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,83 (1H, д, J=2,7 Гц), 6,41 (1H, д, J=2,7 Гц), 4,59 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,73 (2H, т, J=5,7 Гц), 2,79 (2H, т, J=8,1 Гц), 2,25-2,14 (2H, м), 1,82-1,67 (2H, м), 1,00 (3H, т, J=7,5 Гц).

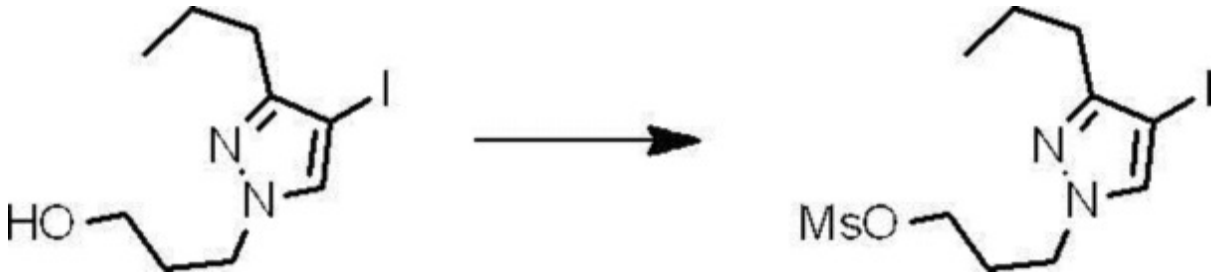
[1100] <0390-4>



[1101] Йод (516 мг) и церий-аммоний нитрат (1,12 г) добавляли к раствору 3-(3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (1,08 г) в ацетонитриле (17 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол (856 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (1H, с), 4,23 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,62 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,55 (2H, т, J=7,8 Гц), 2,06-1,95 (2H, м), 1,76-1,59 (2H, м), 0,95 (3H, т, J=7,5 Гц).

[1102] <0390-5>

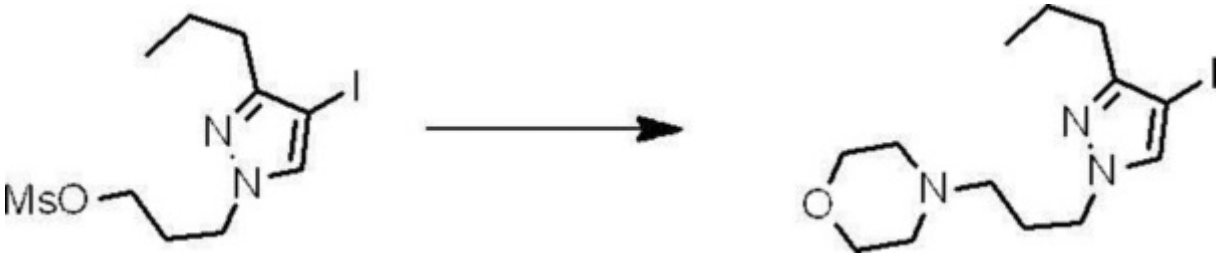


[1103] Метансульфонилхлорид (0,192 мл) добавляли к раствору 3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (856 мг) и триэтиламина (0,460 мл) в дихлорметане (8 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель

дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфонат (539 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,39 (1H, с), 4,24-4,17 (4H, м), 3,03 (3H, с), 2,55 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,33-2,22 (2H, м), 1,76-1,57 (2H, м), 0,96 (3H, т, J=7,5 Гц).

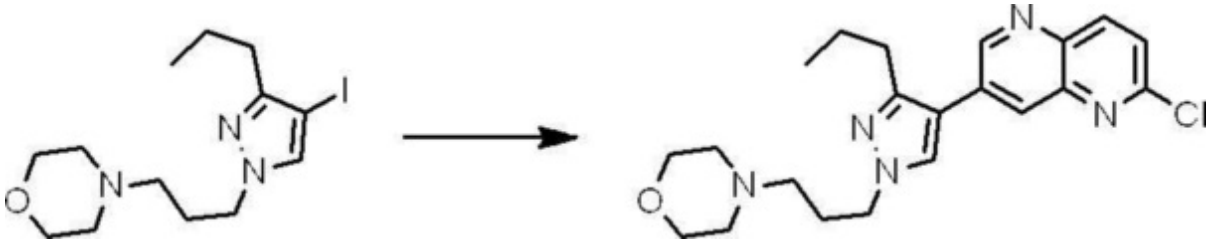
[1104] <0390-6>



[1105] Морфолин (0,094 мл) добавляли к смеси 3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил) пропил метансульфоната (269 мг), карбоната калия (199 мг) и ацетонитрила (4 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (43 мг).

MS m/z (M+H): 364.

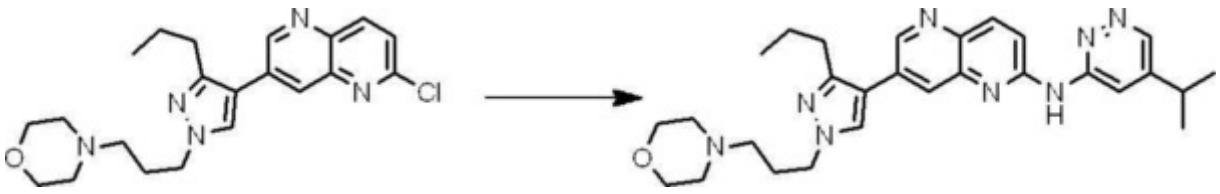
[1106] <0390-7>



[1107] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (29 мг), бис(пинаколато)дибора (36 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (10 мг), ацетата калия (23 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К ней добавляли 4-(3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (43 мг), карбонат натрия (25 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (8 мг) и воду (0,1 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (11 мг).

MS m/z (M+H): 400.

[1108] <0390-8>



[1109] Смесь 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил) морфолина (11 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (5,6 мг), трис (дибензилиденацетон)

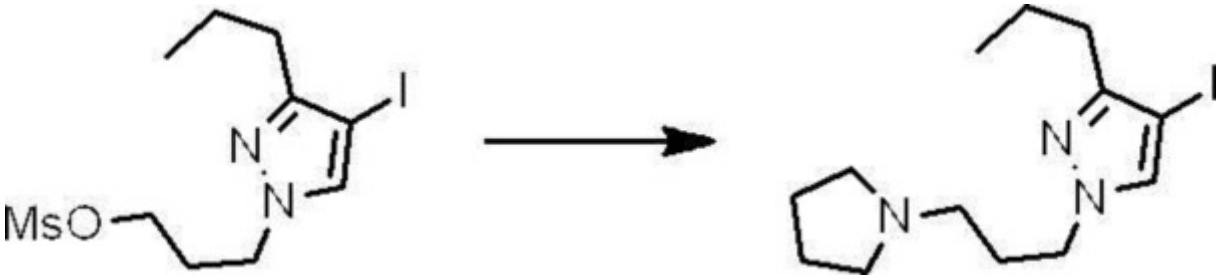
дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг), карбоната цезия (22 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-морфолинопропил)-3-пропил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (6,5 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,95 (1H, ушир.с), 8,76 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,71 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,08 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,74 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,23 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,78-3,70 (4H, м), 3,10-2,98 (1H, м), 2,83 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,53-2,44 (4H, м), 2,41 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,18-2,06 (2H, м), 1,79-1,66 (2H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,99 (3H, т, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 501.

[1110] <Пример 0391>

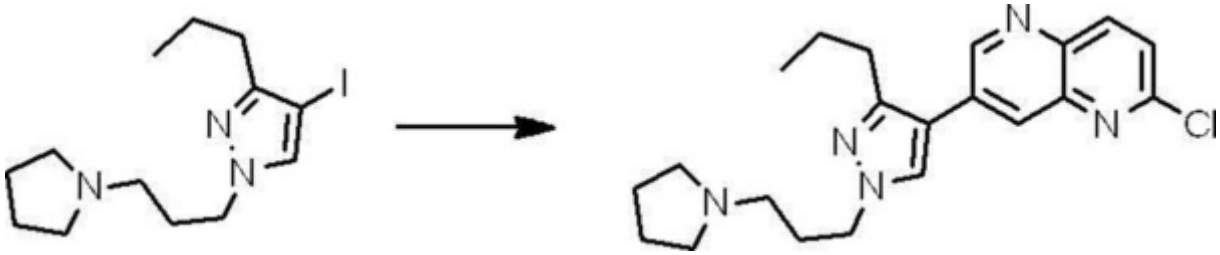
<0391-1>



[1111] Пирролидин (0,089 мл) добавляли к смеси 3-(4-йод-3-пропил-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфоната (269 мг), карбоната калия (199 мг) и ацетонитрила (4 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-йод-3-пропил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (113 мг).

MS m/z (M+H): 348.

[1112] <0391-2>

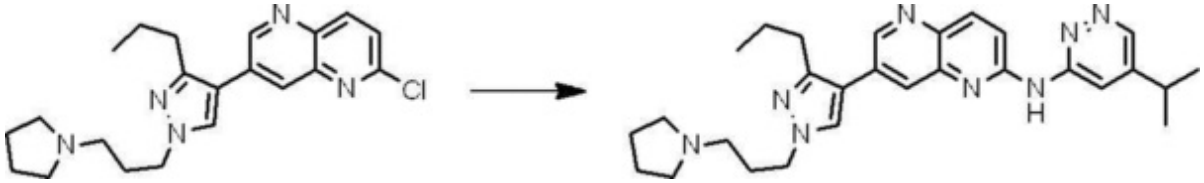


[1113] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (79 мг), бис(пинаколато)дибора (99 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (26 мг), ацетата калия (64 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К ним добавляли 4-йод-3-пропил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол (113 мг), карбонат натрия (69 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (23 мг) и воду (0,2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-

(3-пропил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (53 мг).

MS m/z (M+H): 384.

[1114] <0391-3>



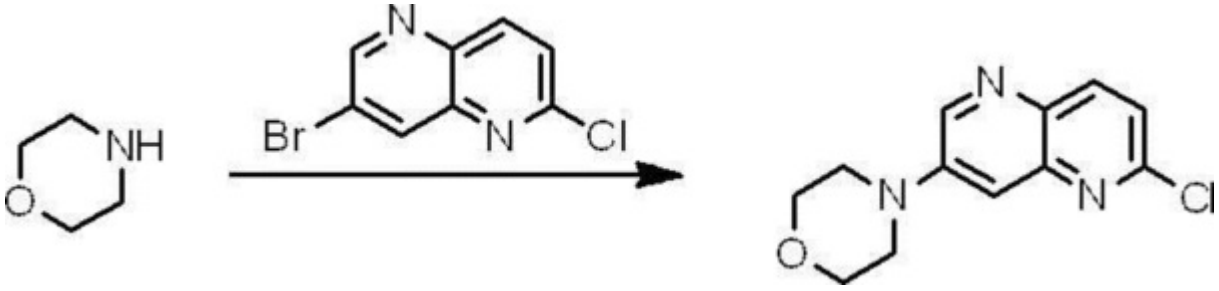
[1115] Смесь 2-хлор-7-(3-пропил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (27 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (14 мг), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг), карбоната цезия (57 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(3-пропил-1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (6,5 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,96 (1H, ушир.с), 8,77 (1H, ушир.с), 8,71 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,08 (1H, ушир.с), 7,77 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,10-2,98 (1H, м), 2,83 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,61-2,47 (6H, м), 2,20-2,08 (2H, м), 1,88-1,68 (6H, м), 1,41 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,99 (3H, т, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 485.

[1116] <Пример 0392>

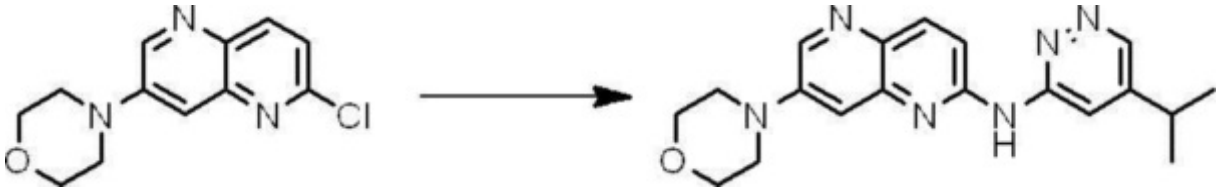
<0392-1>



[1117] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), морфолина (18 мл), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (18 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (24 мг), трет-бутоксида натрия (39 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)морфолин (5,5 мг).

MS m/z (M+H): 250.

[1118] <0392-2>



[1119] Смесь 4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)морфолина (5,5 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (4,5 мг), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг),

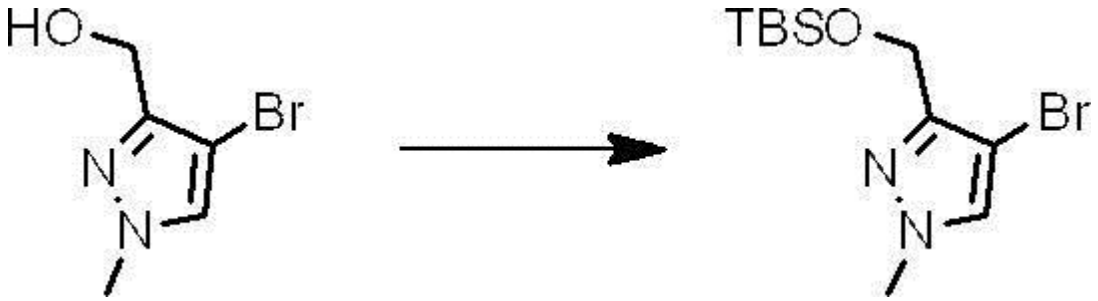
4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг), карбоната цезия (20 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-морфолино-1,5-нафтиридин-2-амин (5,4 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,78 (1H, ушир.с), 8,69 (1H, ушир.с), 8,56 (1H, ушир.с), 8,11 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,35 (1H, ушир.с), 7,34 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,99-3,93 (4H, м), 3,42-3,36 (4H, м), 3,10-2,97 (1H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 351.

[1120] <Пример 0393>

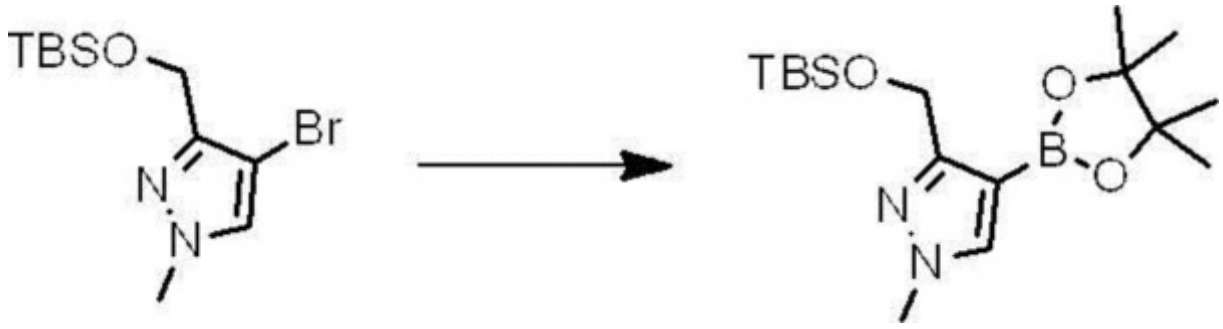
<0393-1>



[1121] Раствор (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (325 мг), трет-бутилдиметилсилил хлорида (307 мг) и имидазола (289 мг) в N,N-диметилформамиде (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол (446 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,32 (1H, с), 4,65 (2H, с), 3,85 (3H, с), 0,91 (9H, с), 0,11 (6H, с).

[1122] <0393-2>

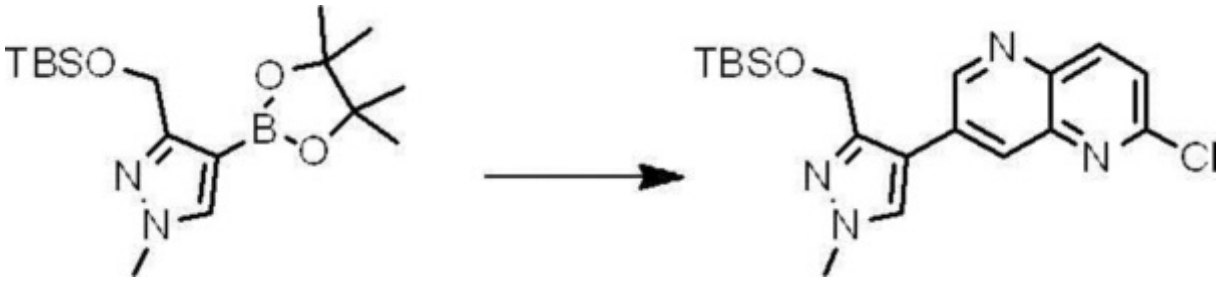


[1123] Раствор 1,6 моль/л n-бутиллитий-гексана (1,36 мл) добавляли к раствору 4-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразола (446 мг) в тетрагидрофуране (7 мл) при -80°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, и к ним добавляли 2-изопропилокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,595 мл) при той же температуре, а затем перемешивали, при этом медленно нагревая до комнатной температуры в течение периода 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным

водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (687 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,57 (1H, с), 4,79 (2H, с), 3,85 (3H, с), 1,24(12H, с), 0,92 (9H, с), 0,11 (6H,с).

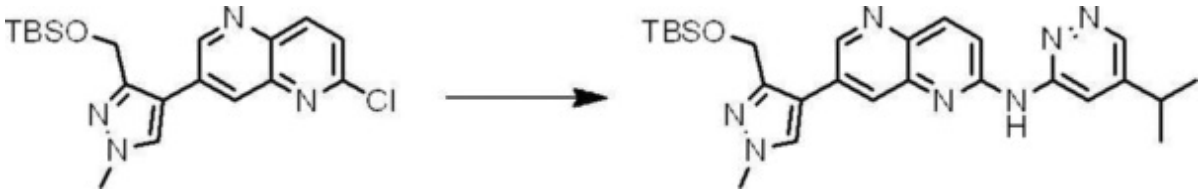
[1124] <0393-3>



[1125] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (80 мг), 3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (231 мг), карбоната натрия (87 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (23 мг), воды (0,3 мл) и 1,4-диоксана (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (76 мг).

MS m/z (M+H): 389.

[1126] <0393-4>



[1127] Смесь 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридина (25 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (13 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг), карбоната цезия (20 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (20 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,95 (1H, ушир.с), 8,86 (1H, ушир.с), 8,71 (1H, ушир.с), 8,27 (1H, с), 8,23 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,79 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,85 (2H, с), 3,98 (3H, с), 3,10-2,98 (1H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,83 (9H, с), 0,08 (6H,с).

MS m/z (M+H): 490.

[1128] <Пример 0394>

<0394-1>

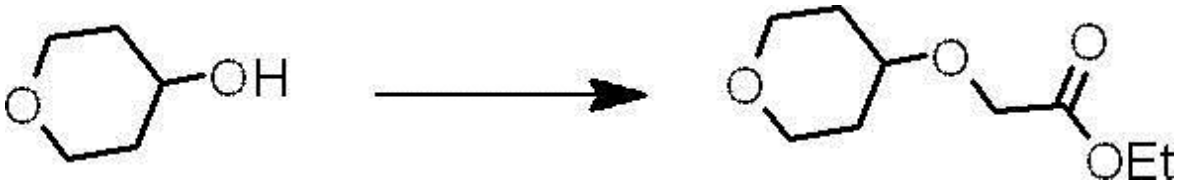
[1129] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амину (20 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, (4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол (5,9 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,90 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, ушир.с), 8,71 (1H, ушир.с), 8,36 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,22 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,81 (1H, с), 7,55 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,76 (2H, с), 3,99 (3H, с), 3,10-2,97 (1H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 376.

[1130] <Пример 0395>

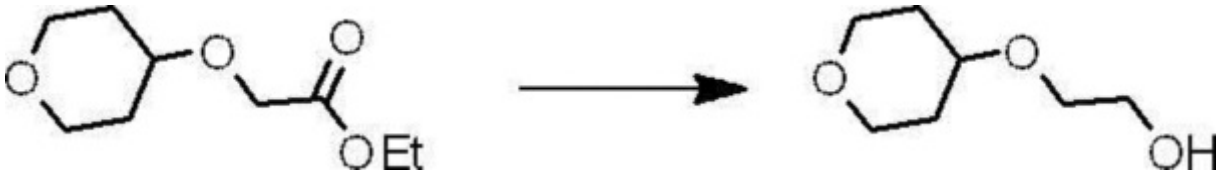
<0395-1>



[1131] 60% Гидрид натрия (318 мг) добавляли к раствору тетрагидро-2H-пиран-4-ола (542 мг), этилбромацетата (0,590 мл) и тетрагидрофурана (25 мл), при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, этил 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)ацетат (184 мг).

MS m/z (M+H): 189.

[1132] <0395-2>

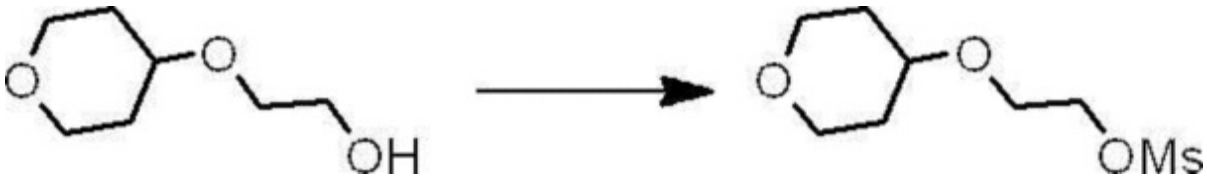


[1133] Раствор этил 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)ацетата (184 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли к смеси алюмогидрида лития (185 мг) и тетрагидрофурана (10 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и к ним добавляли 3 моль/л водный раствор тартрат натрий калия (10 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли этилацетат, и нерастворимое вещество отфильтровывали с использованием целита. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)

окси)этанол (95 мг).

MS m/z (M+H): 147.

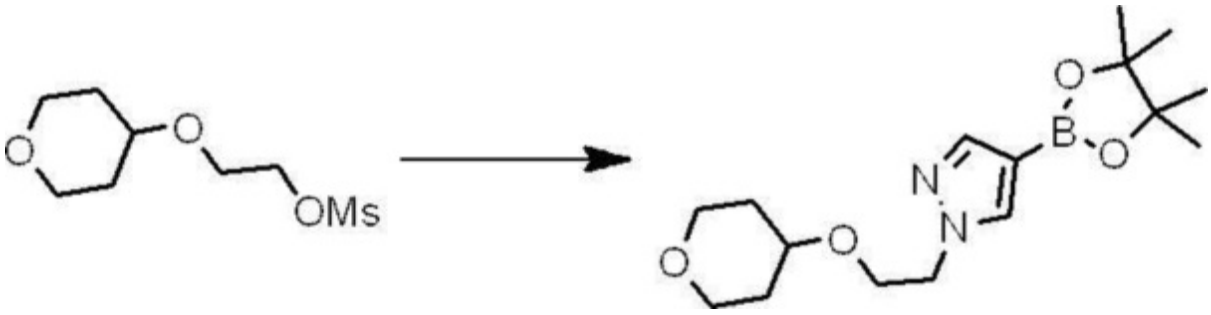
[1134] <0395-3>



[1135] Метансульфонилхлорид (0,076 мл) добавляли к раствору 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)этанола (95 мг) и триэтиламина (0,183 мл) в дихлорметане (6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли дихлорметан и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)этил метансульфонат (242 мг).

^{1}Н-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,75 (2Н, т, J=4,5 Гц), 3,99-3,90 (2Н, м), 3,74 (2Н, т, J=4,5 Гц), 3,60-3,39 (3Н, м), 3,06 (3Н, с), 1,96-1,82 (2Н, м), 1,66-1,52 (2Н, м).

[1136] <0395-4>

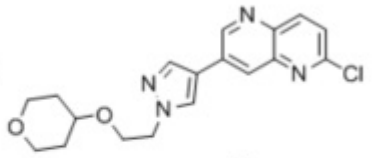
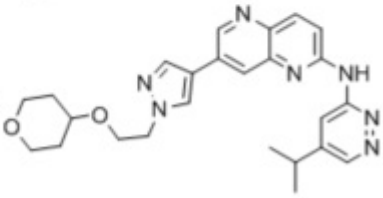


[1137] Смесь 2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)этил метансульфоната (242 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (80 мг), карбоната цезия (425 мг), ацетонитрила (1 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (108 мг).

MS m/z (M+H): 323.

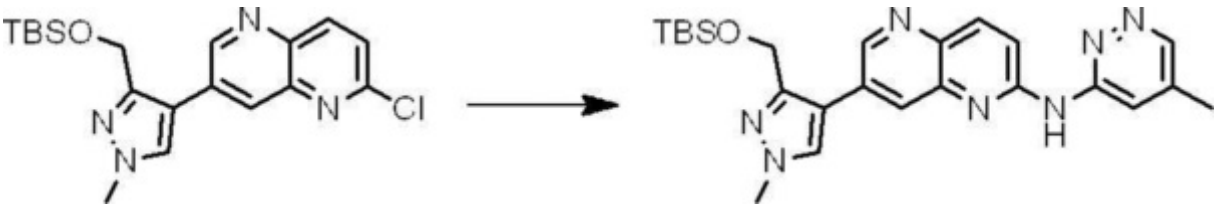
[1138] <0395-5 и 0395-6>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0395-5		MSm/z(M+H):359.
0395 0395-6		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 8.88(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=8.7Hz),8.14(1H,brs) ,8.05(1H,s),7.99(1H,s),7.50(1H,d,J=8.7Hz),4.45-4.36 (2H,m),3.94-3.81(4H,m),3.56-3.34(3H,m),3.16-2.98 (1H,m),1.93-1.81(2H,m),1.64-1.46(2H,m), 1.42(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):460.

[1139] <Пример 0396>

<0396-1>



[1140] Смесь 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридина (25 мг), 5-метилпиридазин-3-амина (11 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг), карбоната цезия (20 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-метилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (12 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,97 (1H, ушир.с), 8,78 (1H, ушир.с), 8,73 (1H, ушир.с), 8,37 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,71 (1H, с), 7,44 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,84 (2H, с), 3,98 (3H, с), 2,45 (3H, с), 0,87 (9H, с), 0,11 (6H, с).

MS m/z (M+H): 462.

[1141] <Пример 0397>

<0397-1>

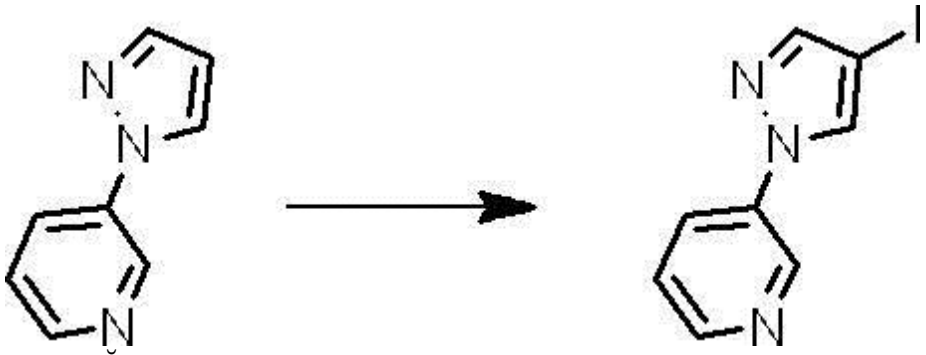
[1142] Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к 7-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-метилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амину (12 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, (1-метил-4-(6-((5-метилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-3-ил)метанол (9,6 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,90 (1H, ушир.с), 8,79 (1H, ушир.с), 8,64 (1H, ушир.с), 8,35 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,80 (1H, с), 7,53 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,77 (2H, с), 3,36 (3H, с), 2,46 (3H, с).

MS m/z (M+H): 348.

[1143] <Пример 0398>

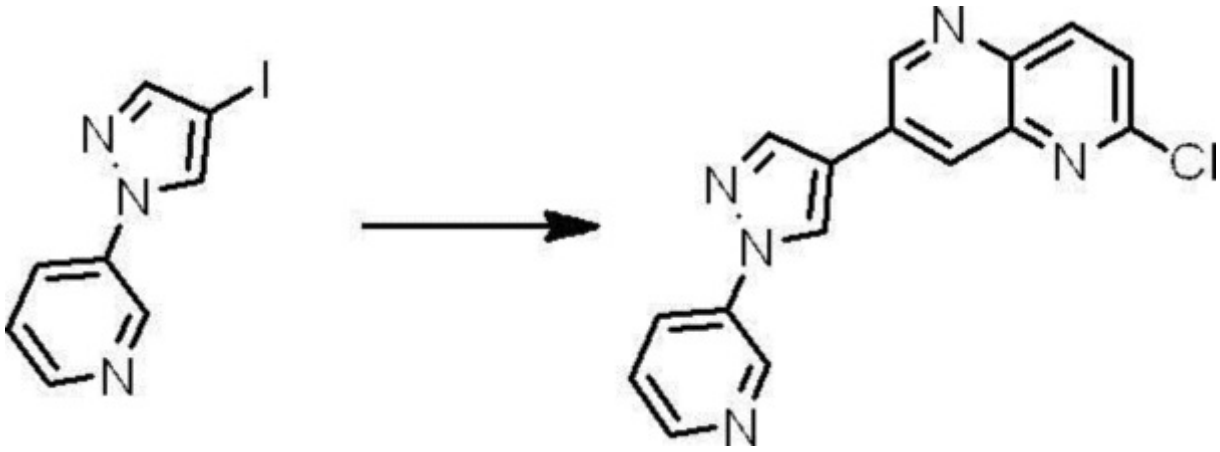
<0398-1>



[1144] Йод (208 мг) и нитрат церий-аммония (450 мг) добавляли к раствору 3-(1H-пиразол-1-ил)пиридина (200 мг) в ацетонитриле (3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов, и перемешивали в течение 8 часов при кипячении с обратным холодильником. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиридин (333 мг).

MS m/z (M+H): 272.

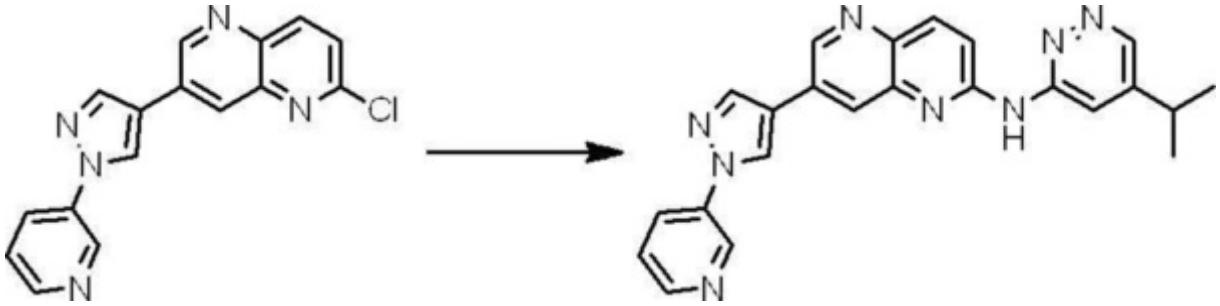
[1145] <0398-2>



[1146] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), бис(пинаколато)дибора (62 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (16 мг), ацетата калия (40 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К ней добавляли 3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиридин (61 мг), карбонат натрия (43 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (17 мг) и воду (0,2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (27 мг).

MS m/z (M+H): 308.

[1147] <0398-3>



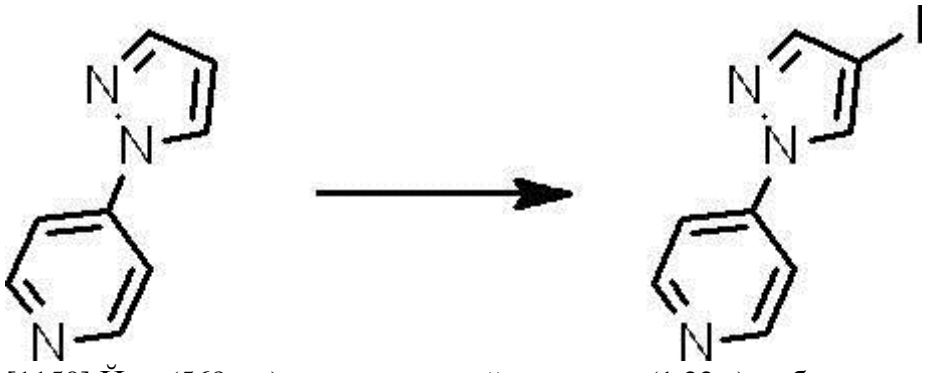
[1148] Смесь 2-хлор-7-(1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (13 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (7,4 мг), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (10 мг), карбоната цезия (20 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (12 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 9,41 (1H, с), 9,21 (1H, ушир.с), 9,19 (1H, ушир.с), 8,88 (1H, ушир.с), 8,72 (1H, ушир.с), 8,63 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=4,2 Гц), 8,39 (1H, ушир.с), 8,38-8,29 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,75 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,66-7,58 (1H, м), 3,07-2,93 (1H, м), 1,35 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 409.

[1149] <Пример 0399>

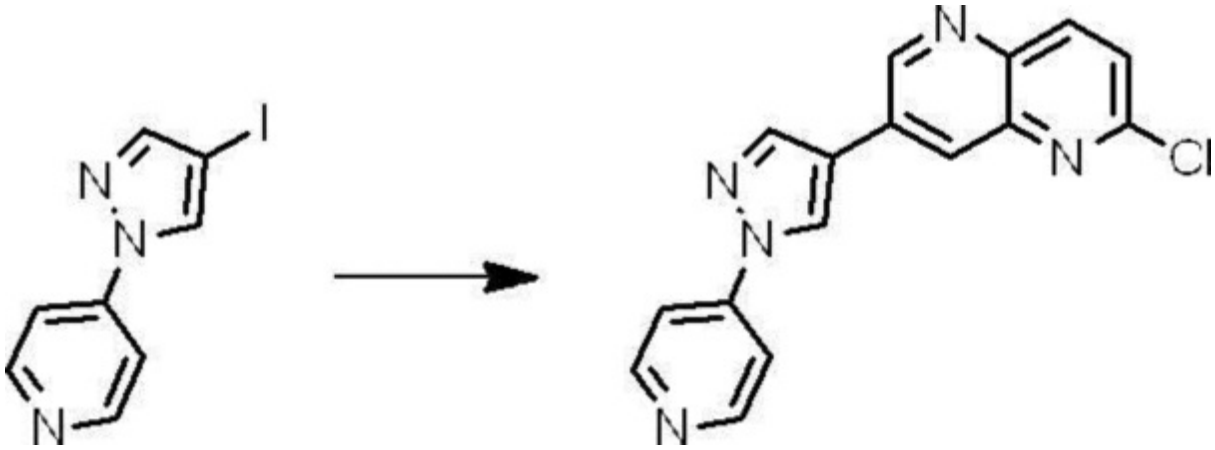
<0399-1>



[1150] Йод (569 мг) и нитрат церий-аммония (1,22 г) добавляли к раствору 4-(1H-пиразол-1-ил)пиридина (544 мг) в ацетонитриле (8 мл), а затем перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиридин (75 мг).

MS m/z (M+H): 272.

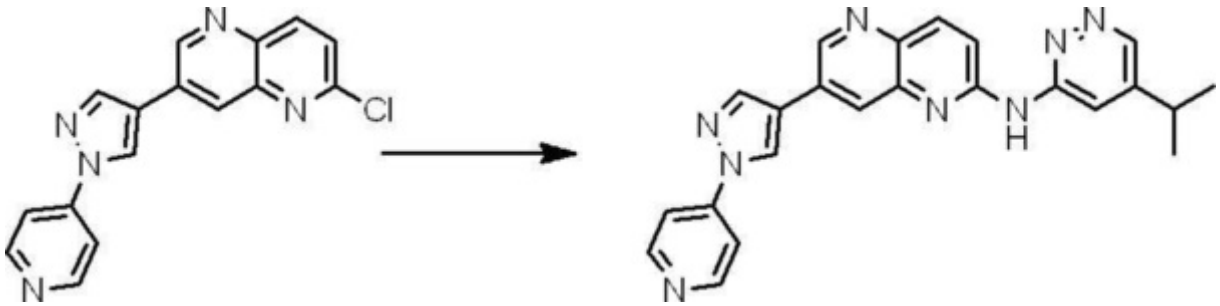
[1151] <0399-2>



[1152] Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (48 мг), бис(пинаколато)дибора (60 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (16 мг), ацетата калия (39 мг) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К ней добавляли 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиридин (75 мг), карбонат натрия (42 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (14 мг) и воду (0,2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (29 мг).

MS m/z (M+H): 308.

[1153] <0399-3>



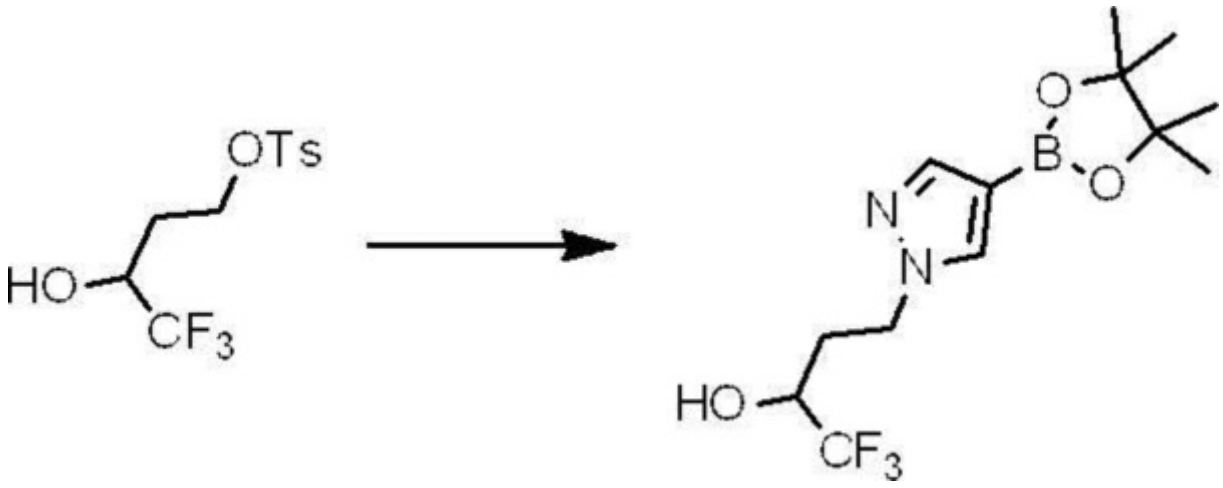
[1154] Смесь 2-хлор-7-(1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (14 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (7,8 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4,3 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (5,5 мг), карбоната цезия (39 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,2 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 9,52 (1H, с), 9,19 (1H, ушир.с), 8,88 (1H, ушир.с), 8,72 (2H, ушир.с), 8,67 (1H, ушир.с), 8,42 (1H, ушир.с), 8,27 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,96 (2H, ушир.с), 7,75 (1H, д, J=7,8 Гц), 7,50-7,32 (1H, м), 3,07-2,93 (1H, м), 1,35 (6H, д, J=6,0 Гц).

MS m/z (M+H): 409.

[1155] <Пример 0400>

<0400-1>

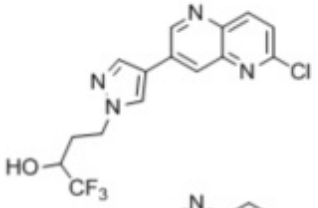
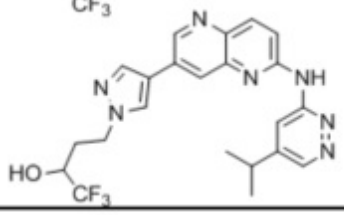


[1156] Смесь (4,4,4-трифтор-3-гидроксибутил) 4-метилбензолсульфоната (267 мг), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (100 мг), карбоната цезия (317 мг), ацетонитрила (0,5 мл) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1,1,1-трифтор-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ол (203 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,79 (1H, с), 7,71 (1H, с), 4,51-4,25 (2H, м), 3,99-3,87 (1H, м), 2,32-1,82 (2H, м), 1,32(12H,с).

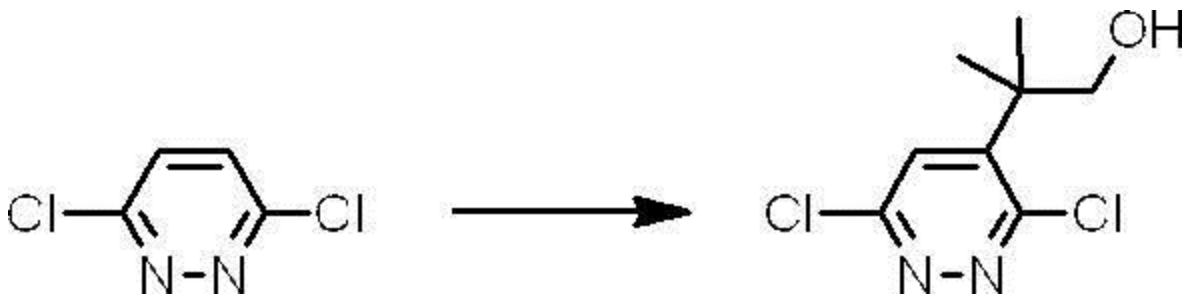
[1157] <0400-2 и 0400-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0400	0400-2	 MSm/z(M+H):357.
	0400-3	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.83(1H,brs),8.72(1H,brs),8.21(1H,d,J=8.7Hz),8.17(1H,brs),8.04(1H,s),8.01(1H,s),7.52(1H,d,J=8.7Hz),4.49-4.40(2H,m),3.93-3.75(1H,m),3.14-3.00(1H,m),2.42-2.00(2H,m),1.42(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):458.

[1158] <Пример 0401>

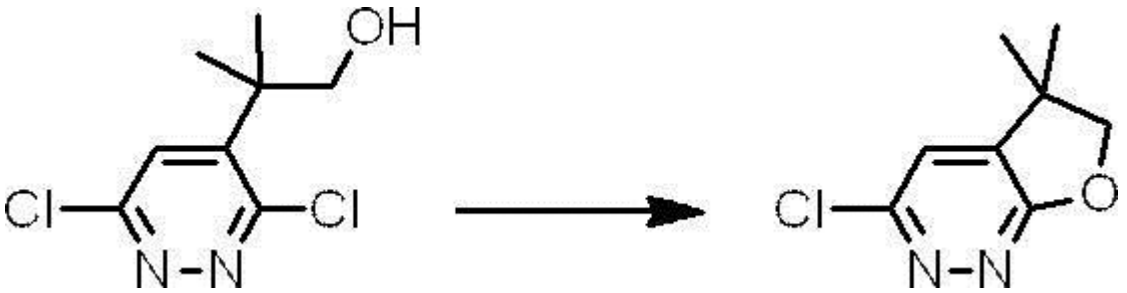
<0401-1>



[1159] 2-(3,6-Дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ол получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0014 за исключением того, что 2,2-диметил-3-гидроксипропионовую кислоту использовали вместо изомасляной кислоты, использованной в примере 0014.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,58 (1H, с), 4,00 (2H, с), 1,48 (6H, с).

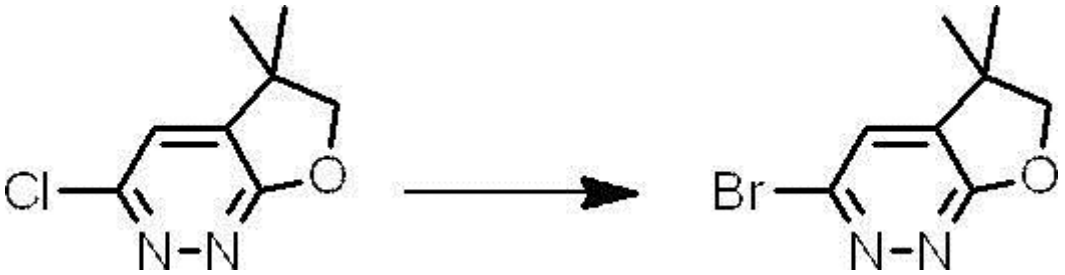
[1160] <0401-2>



[1161] 2,4-Диметоксибензиламин (650 мкл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (850 мкл) добавляли к раствору 2-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (497 мг) в 1,4-диоксане (7 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 3-хлор-5,5-диметил-5,6-дигидрофуро[2,3-c]пиридазин (165 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,19 (1H, с), 4,41 (2H, с), 1,43 (6H,с).

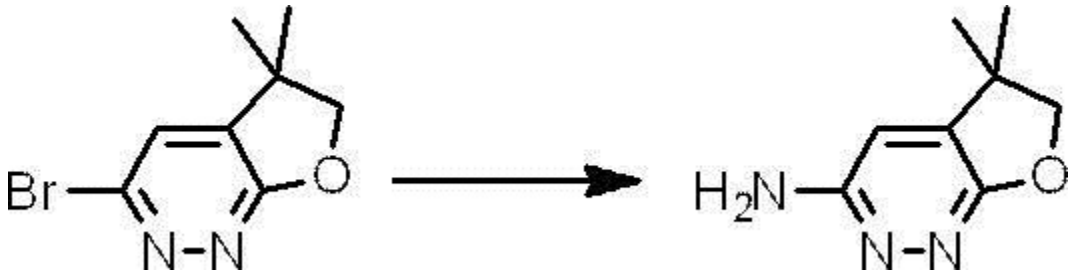
[1162] <0401-3>



[1163] Оксибромид фосфора (1,0 г) добавляли к 3-хлор-5,5-диметил-5,6-дигидрофуро [2,3-c]пиридазину (50 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли к раствору смеси метанол-вода (1:10), полученный продукт нейтрализовали путем добавления водного раствора гидроксида натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидрофуро[2,3-c]пиридазин (45 мг).

MS m/z (M+H): 229,231.

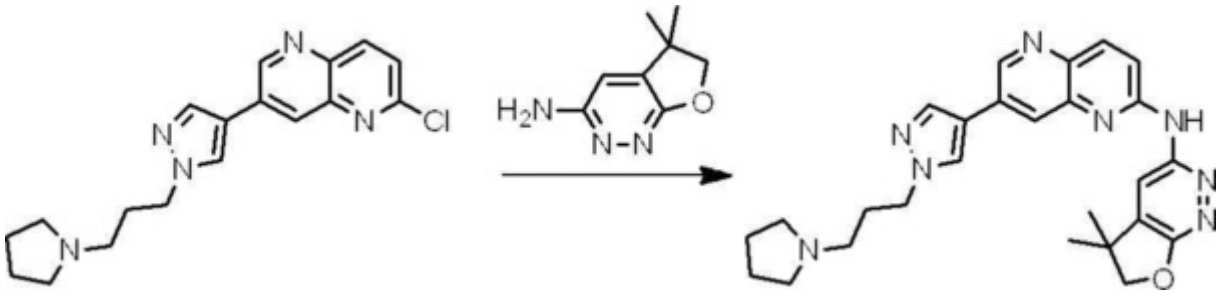
[1164] <0401-3>



[1165] 25% Аммиачную воду (1 мл) и оксид меди (I) (5 мг) добавляли к раствору 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидрофуро[2,3-c]пиридазина (30 мг) в этиленгликоле (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, 5,5-диметил-5,6-дигидрофуро[2,3-c]пиридазин-3-амин (20 мг).

MS m/z (M+H): 166.

[1166] <0401-4>



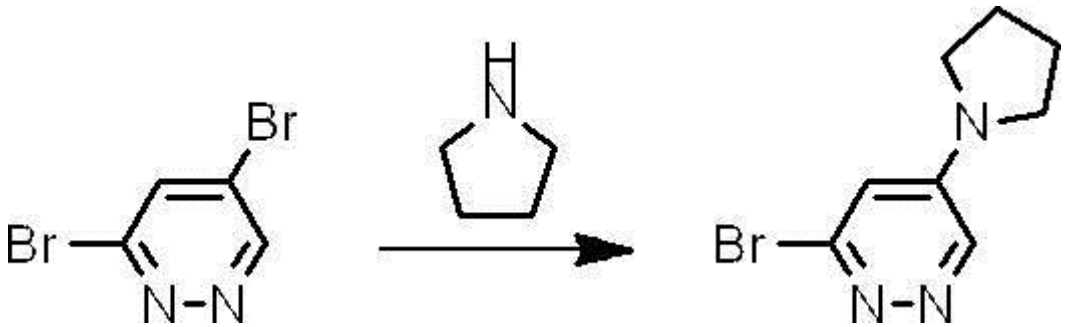
[1167] 5,5-Диметил-N-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5,6-дигидрофуро[2,3-c]пиридазин-3-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,50 (1H, c), 9,01 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,63 (1H, c), 8,49 (1H, c), 8,20-8,15 (3H, м), 7,60 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,37 (2H, c), 4,23 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,62-3,45 (6H, м), 2,08-2,02 (2H, м), 1,77-1,71 (4H, м), 1,45 (6H, c).

MS m/z (M+H): 471.

[1168] <Пример 0402>

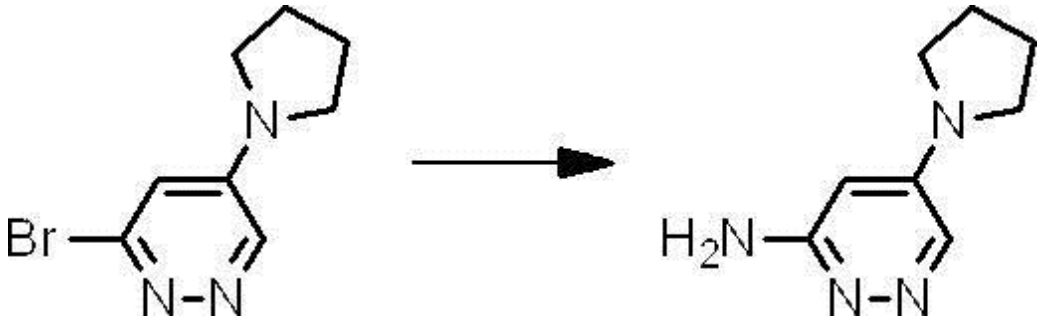
<0402-1>



[1169] Пирролидин (100 мкл) добавляли к раствору 3,5-дибромпиридазина (30 мг) в тетрагидрофуране (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, 3-бром-5-(пирролидин-1-ил)пиридазин (20 мг).

MS m/z (M+H): 228,230.

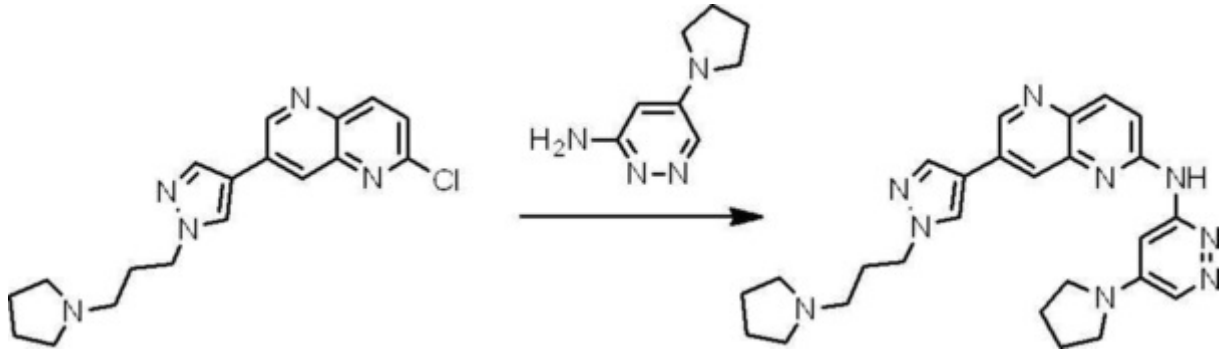
[1170] <0402-2>



[1171] 25% Аммиачную воду (1 мл) и оксид меди (I) (5 мг) добавляли к раствору 3-бром-5-(пирролидин-1-ил)пиридазина (20 мг) в этиленгликоле (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, 5-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-амин (15 мг).

MS m/z (M+H): 165.

[1172] <0402-3>



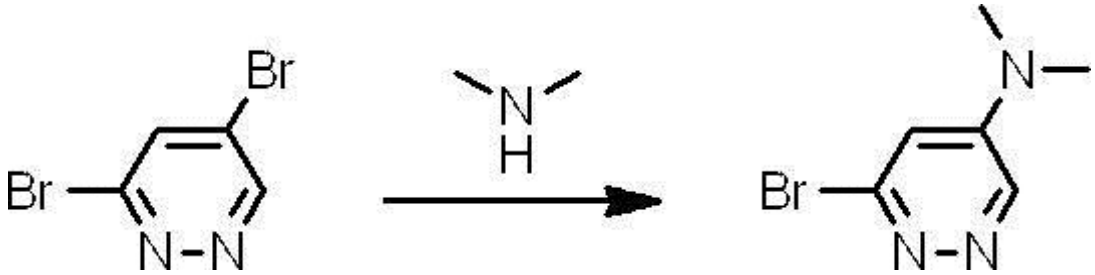
[1173] 7-(1-(3-(Пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-(пирролидин-1-ил)пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,25 (1H, с), 9,00 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,49 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,19-8,13 (3H, м), 7,90 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,64 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,50-3,41 (4H, м), 2,46-2,37 (6H, м), 2,05-1,98 (6H, м), 1,71-1,66 (4H, м).

MS m/z (M+H): 470.

[1174] <Пример 0403>

<0403-1>

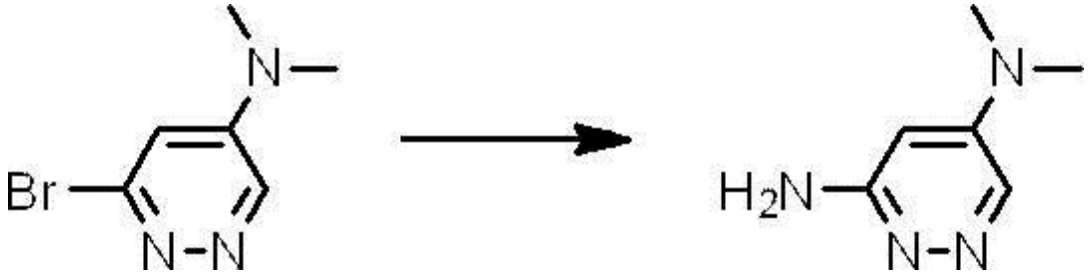


[1175] Раствор 2,0 моль/л диметиламин-тетрагидрофурана (200 мкл) добавляли к раствору 3,5-дибромпиридазина (30 мг) в тетрагидрофуране (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, 6-бром-N,N-

диметилпиридазин-4-амин (23 мг).

MS m/z (M+H): 202,204.

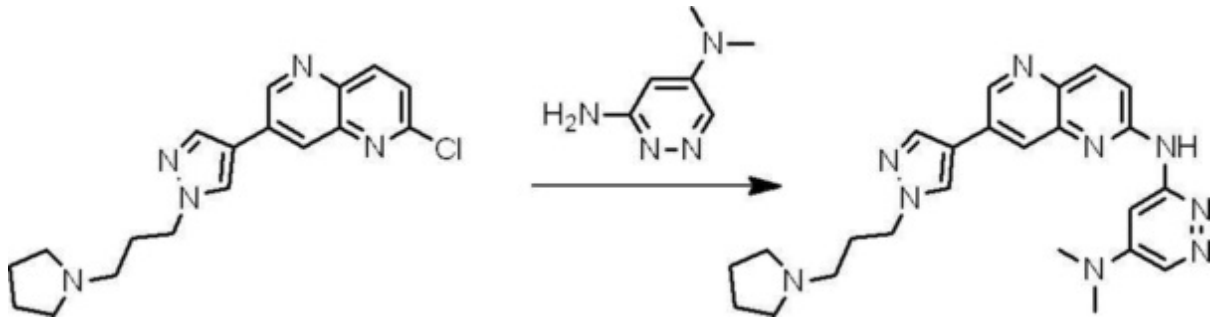
[1176] <0403-2>



[1177] 25% Аммиачную воду (1 мл) и оксид меди (I) (5 мг) добавляли к раствору 6-бром-N,N-диметилпиридазин-4-амина (23 мг) в этиленгликоле (1 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, N^5,N^5-диметилпиридазин-3,5-диамин (18 мг).

MS m/z (M+H): 139.

[1178] <0403-3>



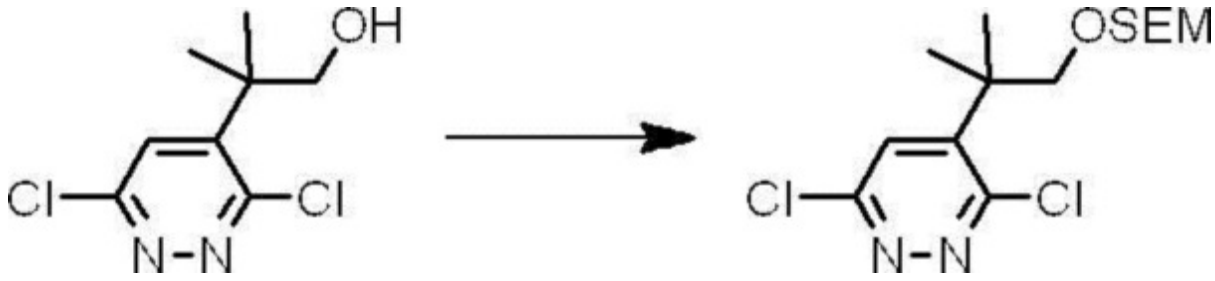
[1179] N^5,N^5-диметил-N^3-(7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)пиридазин-3,5-диамин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,29 (1H, с), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,49 (1H, с), 8,18-8,14 (3H, м), 8,08 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,65 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,21 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,12 (6H, с), 2,44-2,37 (6H, м), 2,04-1,95 (2H, м), 1,72-1,65 (4H, м).

MS m/z (M+H): 444.

[1180] <Пример 0404>

<0404-1>

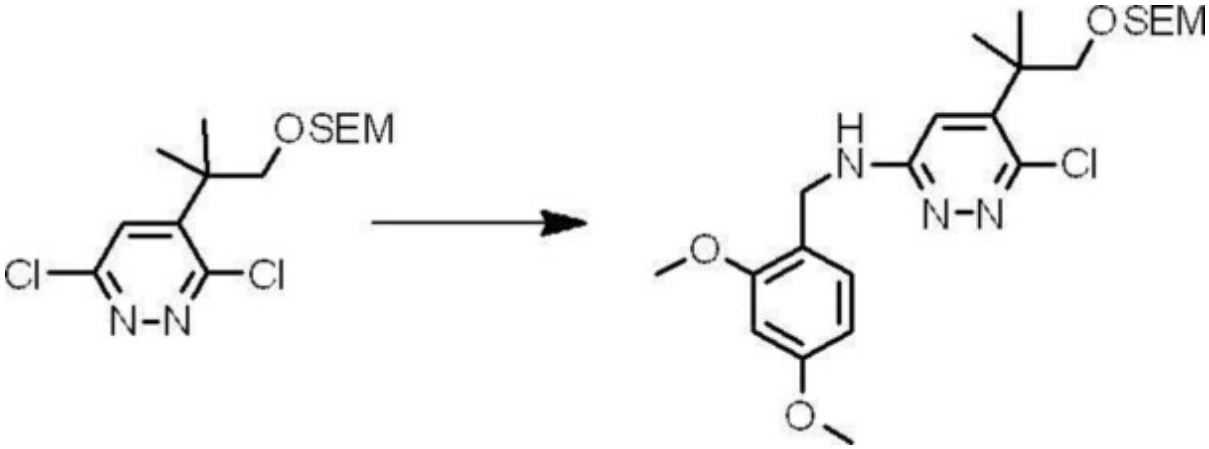


[1181] N,N-диизопропилэтиламин (300 мкл) добавляли к раствору 2-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (150 мг) в дихлорметане (3 мл), и к нему добавляли 2-(хлорметокси)этилтриметилсилан (150 мкл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной

смеси добавляли воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3,6-дихлор-4-(2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил)пиридазин (170 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 351,353.

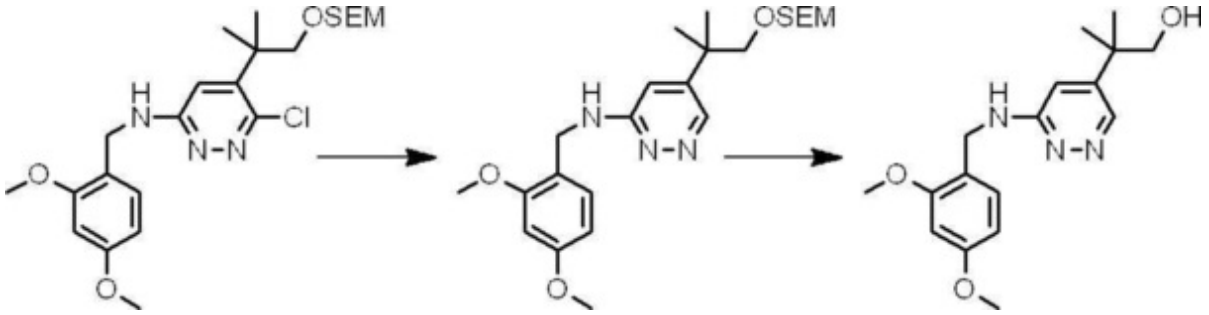
[1182] <0404-2>



[1183] 2,4-Диметоксибензиламин (200 мкл) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (400 мкл) добавляли к раствору 3,6-дихлор-4-(2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил)пиридазина (170 мг) в 1,4-диоксане (3 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил)пиридазин-3-амин (110 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 482.

[1184] <0404-3>



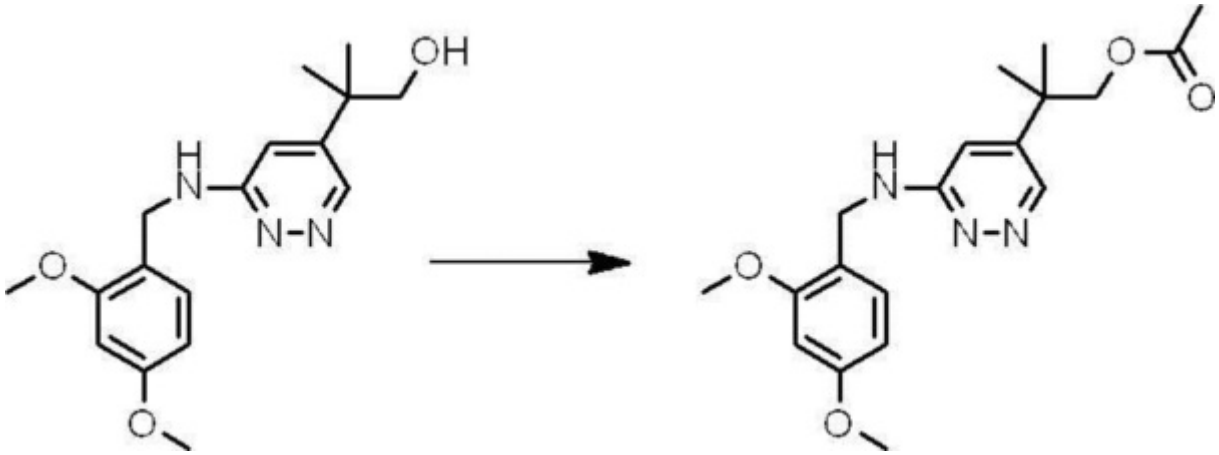
[1185] Раствор смеси 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил)пиридазин-3-амина (110 мг) в метаноле (10 мл)/уксусная кислота (1 мл) взаимодействовал с помощью устройства проточного типа для реакции гидрирования (20 бар, 1,0 мл/мин, 50°C, 10% Pd/C). Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил)пиридазин-3-амин в виде светло-желтого масляного вещества.

4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (5 мл) добавляли к полученному

N-(2,4-диметоксибензил)-5-(2-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)пропан-2-ил) пиридазин-3-амину, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток нейтрализовали путем добавления водного раствора насыщенного гидрокарбоната натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-(6-((2,4-диметоксибензил) амино)пиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ол (65 мг).

MS m/z (M+H): 318.

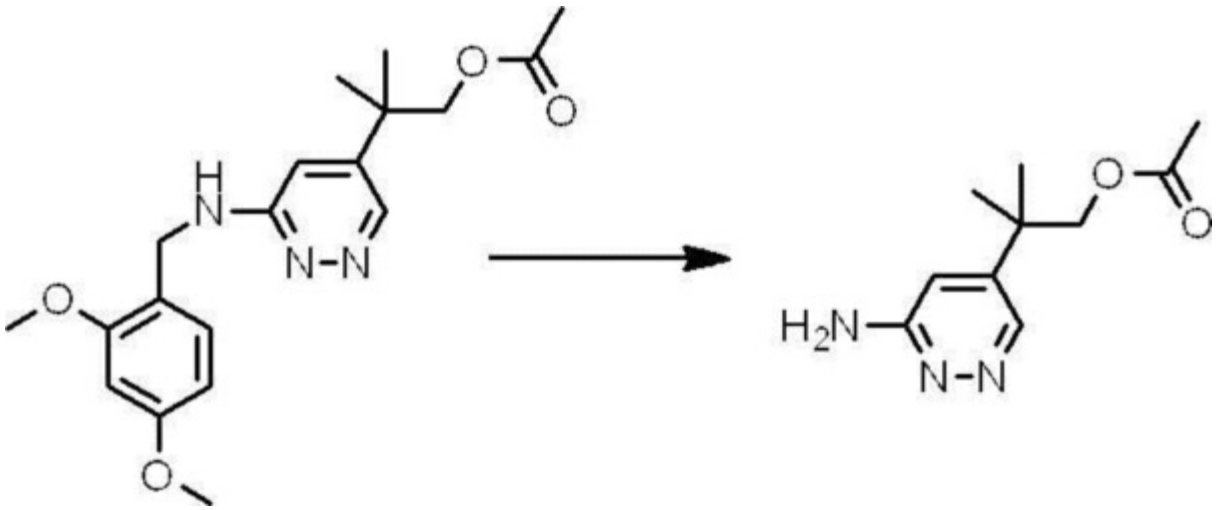
[1186] <0404-4>



[1187] Уксусный ангидрид (100 мкл) добавляли к раствору 2-(6-((2,4-диметоксибензил) амино)пиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола в уксусной кислоте (500 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток нейтрализовали путем добавления водного раствора насыщенного гидрокарбоната натрия, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 2-(6-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридазин-4-ил)-2-метилпропил ацетат (60 мг).

MS m/z (M+H): 360.

[1188] <0404-5>

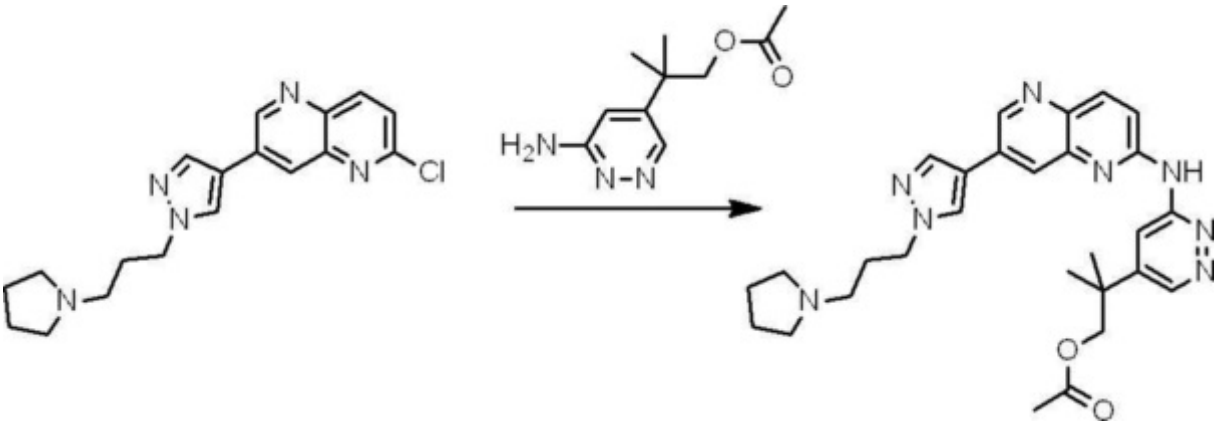


[1189] Раствор 2-(6-((2,4-диметоксибензил)амино)пиридазин-4-ил)-2-метилпропил

ацетата (60 мг) в трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, триэтиламин добавляли к полученному продукту, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метилпропил ацетат (30 мг).

MS m/z (M+H): 210.

[1190] <0404-6>



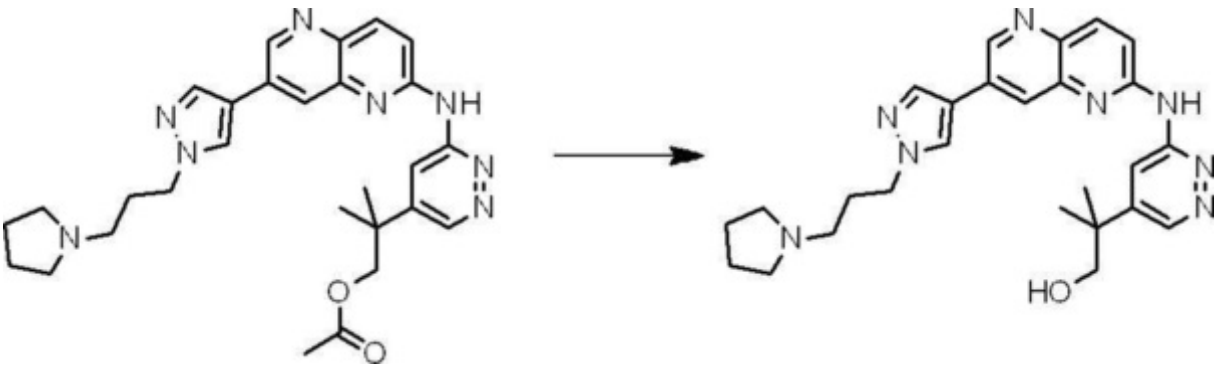
[1191] 2-Метил-2-(6-((7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)пиридазин-4-ил)пропил ацетат получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,75 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,3 Гц), 9,02 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,19 (1H, с), 8,12 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,29 (2H, с), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,45-2,38 (6H, м), 2,04-1,96(5H, м), 1,72-1,66 (4H, м), 1,42 (6H, с).

MS m/z (M+H): 515.

[1192] <Пример 0405>

<0405-1>



[1193] 2 моль/л Водного раствора гидроксида натрия (500 мкл) добавляли в раствор 2-метил-2-(6-((7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)пиридазин-4-ил)пропил ацетата (8 мг) в метаноле (500 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток нейтрализовали путем добавления 2 моль/л хлористоводородной кислоты, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-метил-2-(6-((7-(1-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)

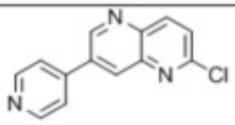
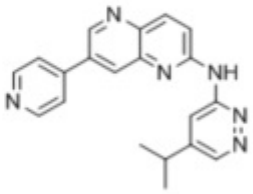
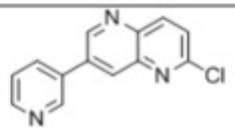
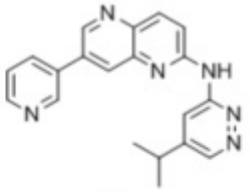
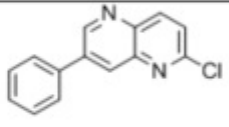
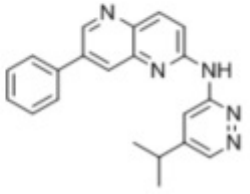
-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)пиридазин-4-ил)пропан-1-ол (4,7 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,65 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,95 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,76 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,49 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,16 (1H, с), 8,10 (1H, д, J=1,7 Гц), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,93 (1H, т, J=5,3 Гц), 4,22 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,56 (2H, д, J=5,3 Гц), 2,45-2,38 (6H, м), 2,04-1,95 (2H, м), 1,71-1,67 (4H, м), 1,34 (6H,с).

MS m/z (M+H): 473.

[1194] <Примеры 0406-0408>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0001-4 и 0001-5.

Пример No		
0406-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.50(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.77(2H,d,J=5.9Hz),8.57(1H,d,J=8.6Hz),8.03(2H,d,J=5.9Hz),7.92(1H,d,J=8.6Hz).
0406 0406-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.84(1H,s),9.17(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,s),8.75(2H,d,J=5.9Hz),8.50(1H,s),8.33(1H,d,J=9.2Hz),7.98(2H,d,J=5.9Hz),7.82(1H,d,J=9.2Hz),3.13-2.98(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):343.
0407-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.46(1H,d,J=2.6Hz),9.19(1H,d,J=1.3Hz),8.79(1H,d,J=2.6Hz),8.73-8.69(1H,m),8.55(1H,d,J=8.6Hz),8.43-8.38(1H,m),7.89(1H,d,J=8.6Hz),7.65-7.58(1H,m).
0407 0407-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.82(1H,s),9.16-9.11(2H,m),8.88(1H,d,J=2.0Hz), 8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.71-8.67(1H,m),8.46 (1H,d,J=2.0Hz),8.38-8.29(2H,m),7.80(1H,d,J=9.2Hz), 7.63-7.57(1H,m),3.12-2.97 (1H,m),1.32(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):343.
0408-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.42(1H,d,J=2.0Hz),8.65(1H,d,J=2.0Hz),8.53(1H,d,J=9.2Hz),8.00-7.95(2H,m),7.86(1H,d,J=9.2Hz),7.63-7.48(3H,m).
0408 0408-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ :12.80(1H,s),11.10(1H,d,J=2.6Hz),10.89(1H,d,J=2.0Hz), 10.81(1H,d,J=2.0Hz),10.37-10.29(2H,m),9.96-9.90(2H,m),9.80(1H,d,J=9.2Hz),9.64-9.47(3H,m),5.12-4.99(1H,m),3.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):342.

[1195] <Пример 0409>

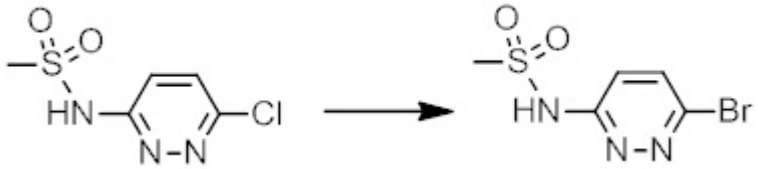
<0409-1>

Метансульфонилхлорид (0,6 мл) добавляли к смеси 6-хлорпиридазин-3-амина (500 мг) и пиридина (5 мл) при температуре, примерно, от 0°C до 5°C, а затем перемешивали при температуре от 0°C до 5°C в течение 15 минут, и перемешивали при 40°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли метансульфонилхлорид (0,1 мл), а затем перемешивали при 40°C в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при

пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-хлороформ), получая, таким образом, N-(6-хлорпиридазин-3-ил) метан сульфонамид (257 мг).

MS m/z (M+H): 208.

[1196] <0409-2>

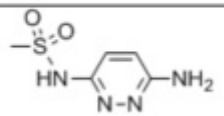
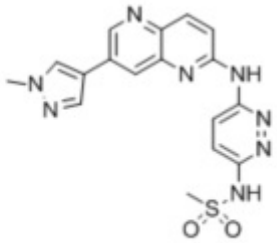


Смесь N-(6-хлорпиридазин-3-ил)метан сульфонамида (150 мг) и 48% бромистоводородной кислоты (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 8,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем оставляли отстаиваться в течение ночи, и перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Затем полученный остаток нейтрализовали путем добавления 1 моль/л водного раствора гидроксида натрия, к нему добавляли хлороформ и метанол, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, N-(6-бромпиридазин-3-ил) метан сульфонамид (95 мг).

MS m/z (M+H): 254.

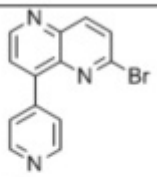
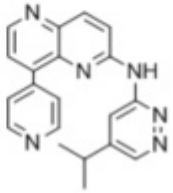
[1197] <0409-3 и 0409-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0403-2 и 0015-4.

Пример No		
0409-3		MS m/z (M+H): 189.
0409 0409-4		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 10.57 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=2.0Hz), 8.79 (1H, d, J=9.2Hz), 8.46 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.0Hz), 8.19 (1H, d, J=9.2Hz), 8.15 (1H, s), 7.57 (2H, d, J=8.6Hz), 3.91 (3H, s), 3.15 (3H, s). MS m/z (M+H): 397.

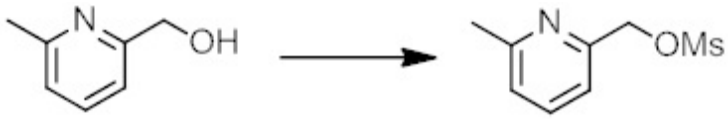
[1198] <Пример 0410>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0004-3 и 0015-4.

Пример No		
0410-1		MSm/z(M+H):286.
0410-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.80(1H,s),8.82(1H,d,J=4.6Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.74-8.73(2H,m),8.34(1H,d,J=8.6Hz),8.25(1H,d,J=2.0Hz),7.74-7.71(3H,m),7.66(1H,d,J=4.6Hz),1.01(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):343.

[1199] <Пример 0411>

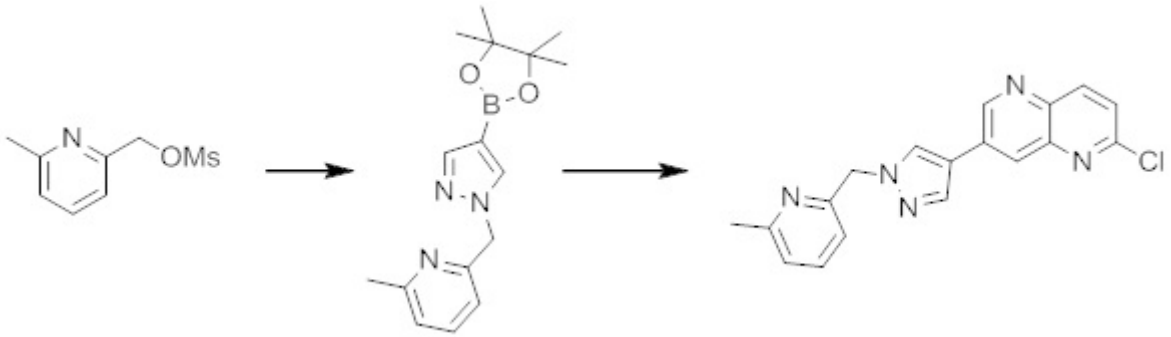
<0411-1>



Триэтиламин (1 мл) добавляли к раствору (6-метилпиридин-2-ил)метанола (302 мг) в тетрагидрофуране (5,8 мл) при комнатной температуре, и к нему добавляли метансульфонилхлорид (0,28 мл) при температуре примерно от 0°C до 5°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, используя целит, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (6-метилпиридин-2-ил)метил метансульфонат (555 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 202.

[1200] <0411-2>

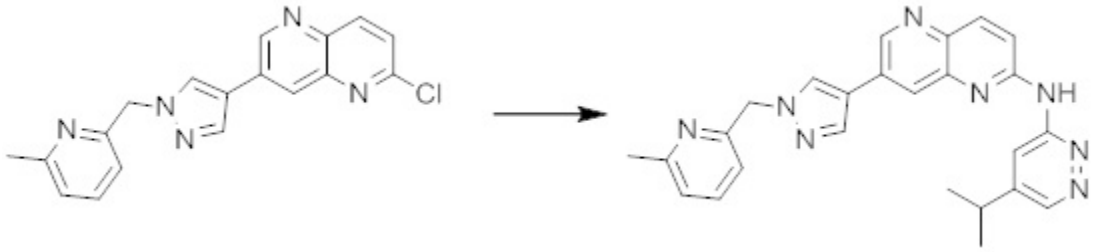


4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (195 мг) и карбонат калия (275 мг) добавляли к раствору (6-метилпиридин-2-ил)метил метансульфоната (408 мг) в ацетонитриле (2 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 4,5 часов. Полученный продукт оставляли отстаиваться в течение 16 часов, а затем перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (385 мг). Смесь полученного коричневого масляного вещества (167 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), карбоната натрия (43 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (14 мг), 1,4-диоксана (2,1 мл)и воды (0,21 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа, в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество

отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (73 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 336.

[1201] <0411-3>



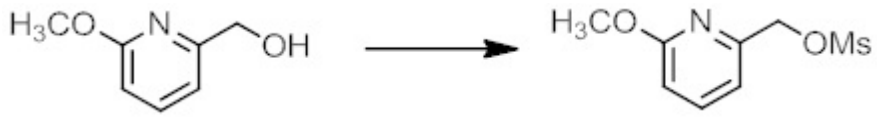
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((6-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (12,1 мг) получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,81 (2H, с), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,03 (2H, д, J=1,3 Гц), 7,60 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,56 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,43 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,11 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,95 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,50 (2H, с), 3,06-3,02 (1H, м), 2,58 (3H, с), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 437.

[1202] <Пример 0412>

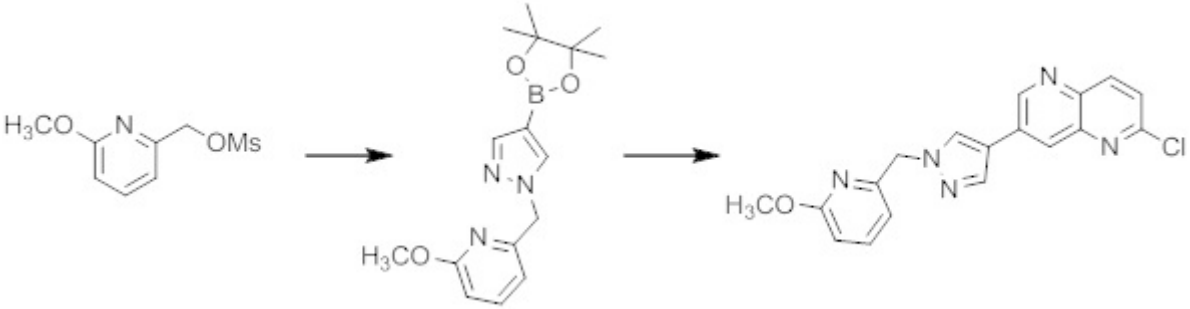
<0412-1>



(6-Метоксипиридин-2-ил)метил метансульфонат получали в виде коричневого масляного вещества так же, как описано в примере 0411-1.

MS m/z (M+H): 218.

[1203] <0412-2>



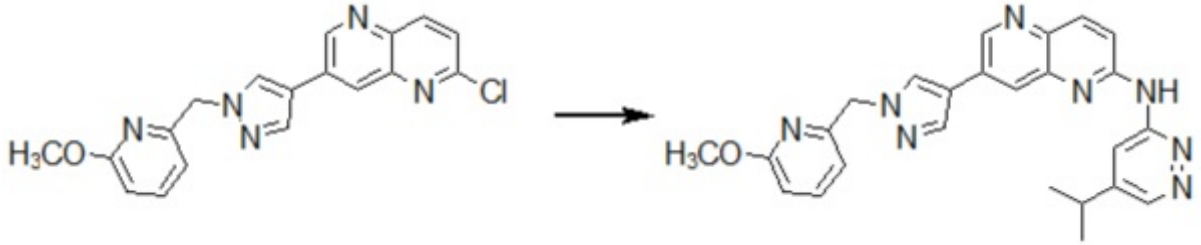
4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (194 мг) и карбонат калия (275 мг) добавляли к раствору (6-метоксипиридин-2-ил)метил метансульфоната (432 мг) в ацетонитриле (4 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 17,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (366 мг).

Смесь полученного коричневого масляного вещества (157 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), карбоната натрия (44 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (16 мг), 1,4-диоксана (2,1 мл) и воды

(0,21 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество суспендировали в метанолэтилацетатгексане, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (43 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 352.

[1204] <0412-3>



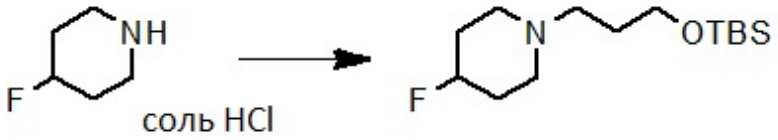
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,95 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,81-8,80 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,04 (2H, д, J=13,2 Гц), 7,61-7,43 (1H, м), 6,73-6,69 (3H, м), 5,42 (2H, с), 3,93 (3H, с), 3,06-3,04 (1H, м), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 453.

[1205] <Пример 0413>

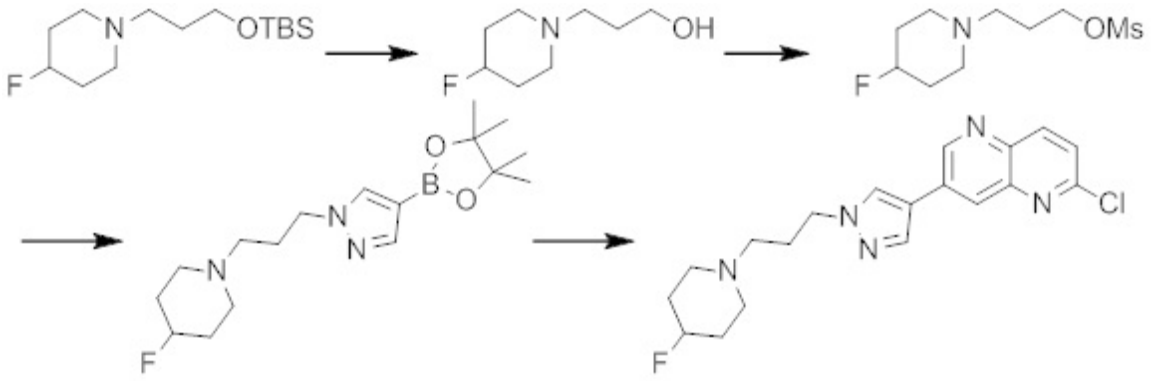
<0413-1>



60% Гидрид натрия (211 мг) добавляли к смеси гидрохлорида 4-фторпиперидина (281 мг) и тетрагидрофурана (4 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали при помощи льда, и к ней добавляли (3-бромпропокси) (трет-бутил)диметилсилан (0,7 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 42 часов. Затем реакционную смесь охлаждали при помощи льда, и к ней добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, воду, этилацетат и органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпиперидин (473 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,69 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,60 (1H, т, J=6,3 Гц), 3,47 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,53-2,51 (2H, м), 2,37-2,31 (2H, м), 1,99 (2H, т, J=5,9 Гц), 1,82-1,80 (2H, м), 1,70-1,61 (2H, м), 0,85 (9H, с), 0,02 (6H,с).

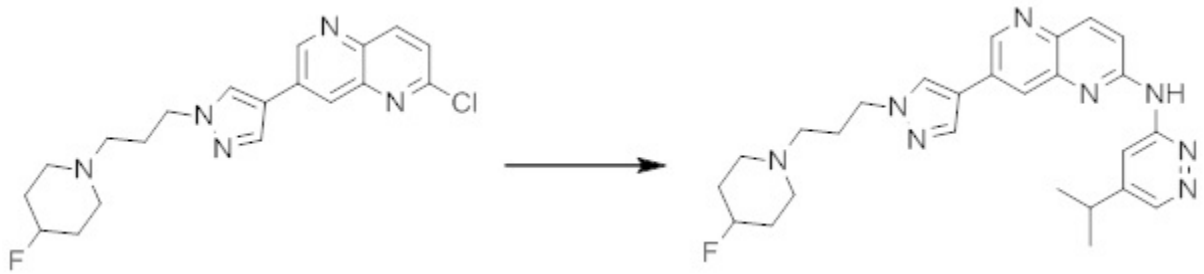
[1206] <0413-2>



4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к смеси 1-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-4-фторпиперидина (473 мг) и метанола (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, метанол и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия добавляли к полученному масляному веществу, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, метансульфонилхлоридом (0,2 мл), к смеси добавляли полученный остаток, тетрагидрофуран (4,1 мл) и триэтиламин (0,72 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К раствору полученного остатка в ацетонитриле добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (196 мг) и карбонат калия (281 мг) (4 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 17,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка, 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (74,5 мг), карбоната натрия (65,7 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (22,8 мг), 1,4-диоксана (3 мл) и воды (0,3 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа, в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3-(4-фторпиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (72 мг) в виде желтого маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 374.

[1207] <0413-3>



7-(1-(3-(4-Фторпиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

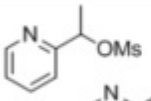
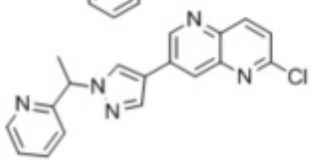
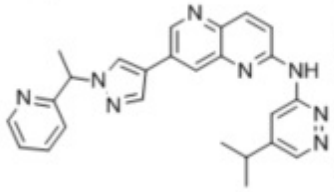
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,84-8,81 (2H, м), 8,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10

(1H, д, J=2,0 Гц), 7,97 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,67-7,38 (1H, м), 4,76-4,60 (1H, м), 4,29 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,07-3,05 (1H, м), 2,58-2,56 (2H, м), 2,38-2,36 (4H, м), 2,14-2,12 (2H, м), 1,93-1,87 (4H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 475.

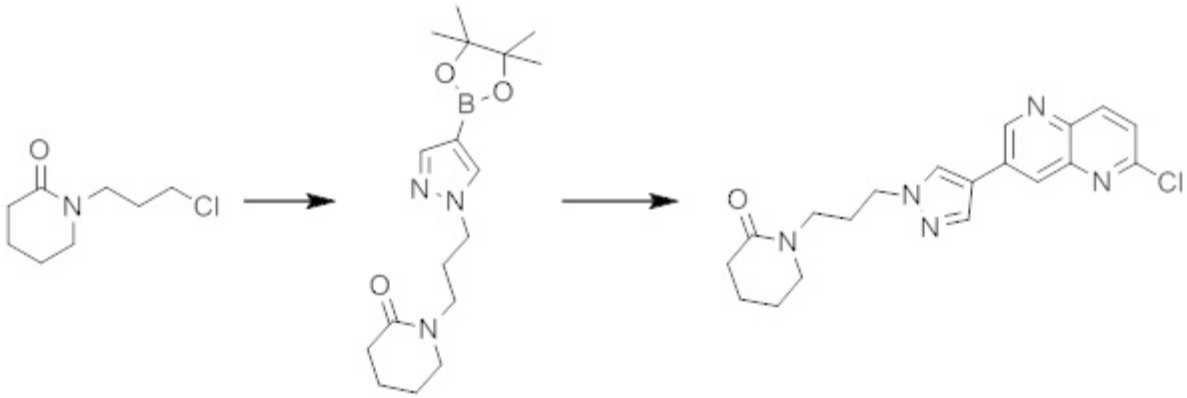
[1208] <Пример 0414>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0411-1, 0412-2, и 0015-4

Пример No		
0414-1		MSm/z(M+H):202.
0414-2		MSm/z(M+H):336.
0414		
0414-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.94(1H,d,J=2.0Hz),8.81(2H,s),8.63-8.61(1H,m),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.12(1H,d,J=1.3Hz),8.08(1H,s),8.01(1H,s),7.70-7.68(1H,m),7.46(1H,d,J=8.6Hz),7.21-7.18(2H,m),5.73-5.71(1H,m),3.07-3.05(1H,m),2.05(3H,d,J=3.6Hz),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):437.

[1209] <Пример 0415>

<0415-1>



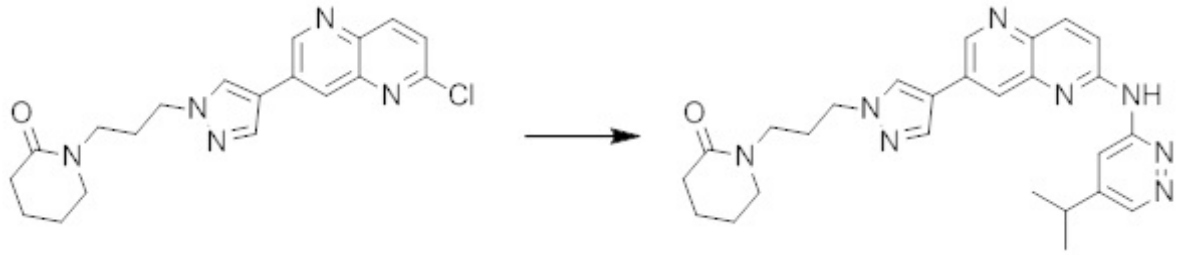
Натрий йодид (33 мг), карбонат цезия (701 мг) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (231 мг) добавляли к раствору 1-(3-хлорпропил) пиперидин-2-она (189 мг) в 1,4-диоксане (3,6 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (376 мг).

Смесь полученного коричневого масляного вещества (155 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (76 мг), карбоната натрия (65 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (23 мг), 1,4-диоксана (3,1 мл) и воды (0,31 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-

этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидин-2-он (24 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 370.

[1210] <0415-2>



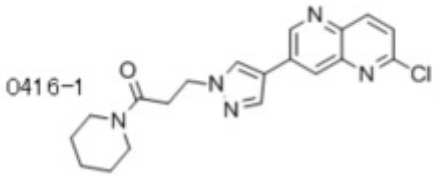
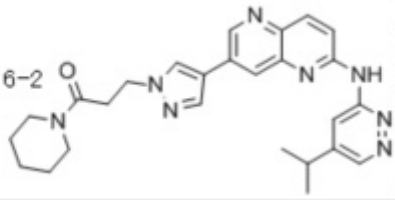
1-(3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперидин-2-он получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,05 (1H, ушир.с), 8,94 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,85 (2H, д, J=17,2 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,97 (2H, д, J=1,3 Гц), 7,57 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,27 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,49 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,27 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,08-3,04 (1H, м), 2,35 (2H, т, J=5,9 Гц), 2,25-2,21 (2H, м), 1,78-1,74 (4H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 471.

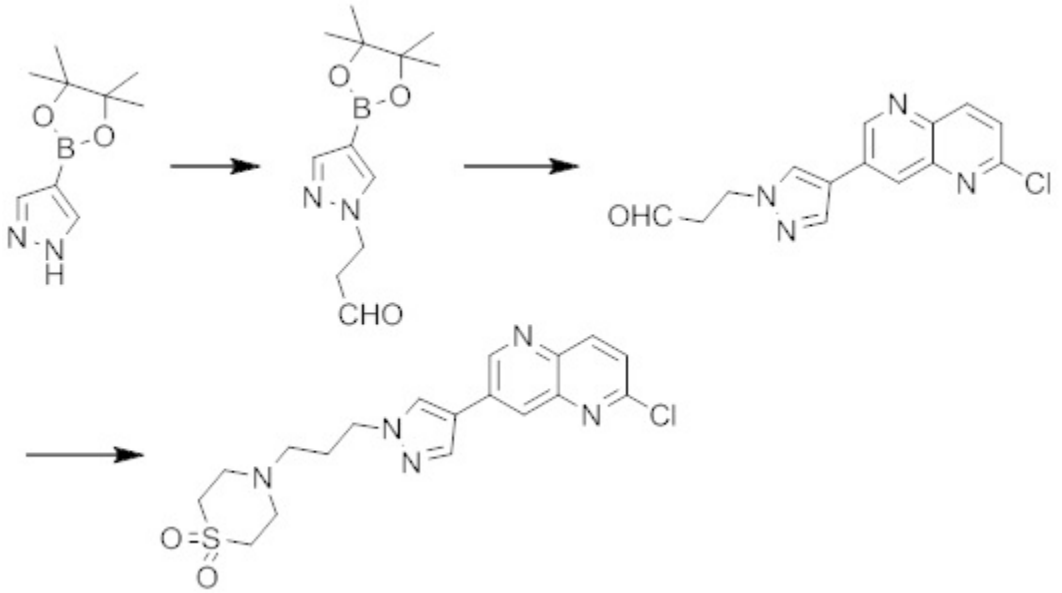
[1211] <Пример 0416>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0415-1 и 0015-4.

Пример No		
0416-1		MS m/z (M+H): 370.
0416		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.93 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.92-8.89 (1H, m), 8.83 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.24 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.10 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.00 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.61-7.58 (1H, m), 4.59 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.55 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.37 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.10-3.07 (1H, m), 2.97 (2H, t, J=6.3 Hz), 1.60-1.53 (6H, m), 1.43 (6H, d, J=7.3 Hz). MS m/z (M+H): 471.
0416-2		

[1212] <Пример 0417>

<0417-1>



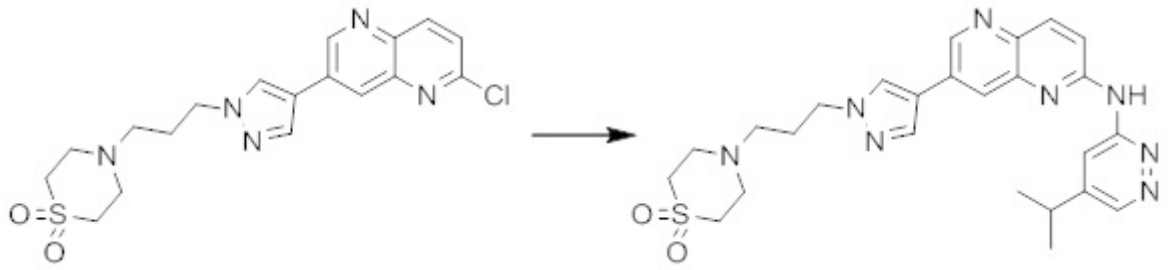
Хлорид гафния (IV) (82 мг) и акролеин (0,41 мл) добавляли к раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (500 мг) в дихлорметане (13 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, светло-желтое масляное вещество (359 мг).

Смесь полученного светло-желтого масляного вещества (77 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (51 мг), карбоната натрия (43 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15 мг), 1,4-диоксана (2,1 мл) и воды (0,21 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, желтое твердое вещество (117 мг).

Тиоморфолин 1,1-диоксида (47 мг) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляли к раствору полученного желтого твердого вещества (58 мг) в дихлорметане (1,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Триацетоксиборгидрид натрия (218 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)тиоморфолин 1,1-диоксид (13 мг).

MS m/z (M+H): 406.

[1213] <0417-2>



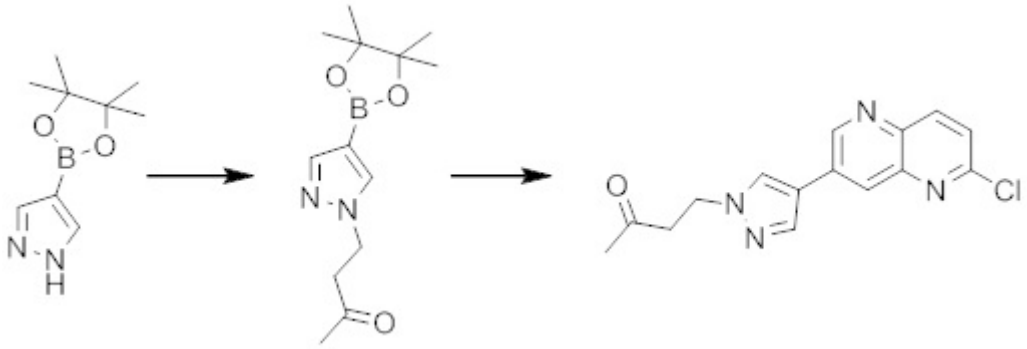
4-(3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)тиоморфолин 1,1-диоксид получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,72 (1H, с), 8,53 (1H, с), 8,22-8,21 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,23 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,11-3,09 (4H, м), 3,03 (1H, т, J=6,9 Гц), 2,88-2,87 (4H, м), 2,46-2,44 (2H, м), 2,01-1,99 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 507.

[1214] <Пример 0418>

<0418-1>

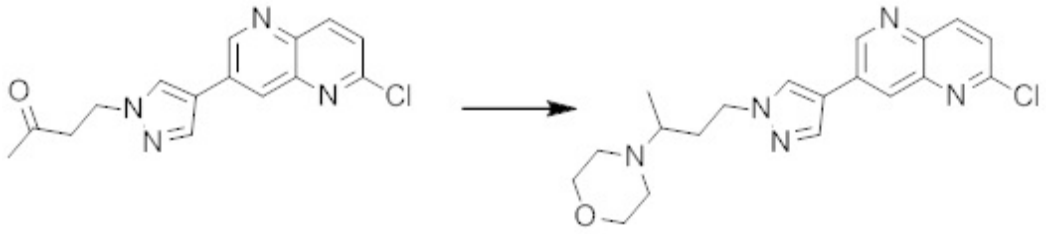


Хлорид гафния (IV) (49 мг) и метилвинилкетон (0,29 мл) добавляли к раствору 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (290 мг) в дихлорметане (7,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (316 мг).

Смесь полученного коричневого масляного вещества (84 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (51 мг), карбоната натрия (44 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (15 мг), 1,4-диоксана (2,1 мл) и воды (0,21 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-он (48 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 301.

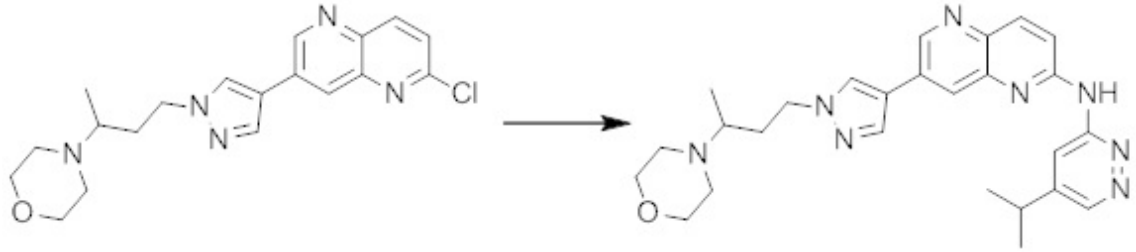
[1215] <0418-2>



Морфолин (0,02 мл) и уксусную кислоту (0,1 мл) добавляли к раствору 4-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-она (24 мг) в дихлорметане (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (168 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли морфолин (0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли морфолин (0,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Морфолин (0,2 мл), триацетоксиборгидрид натрия (89 мг), и уксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(4-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутан-2-ил)морфолин (12 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 372.

[1216] <0418-3>



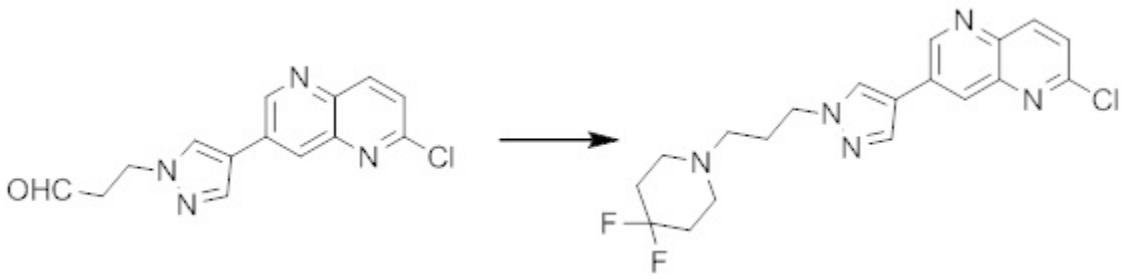
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-морфолинобутил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,22-8,19 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,24-4,21 (2H, м), 3,62-3,57 (4H, м), 3,03 (1H, т, J=6,9 Гц), 2,75-2,72 (1H, м), 2,33-2,30 (2H, м), 2,00-1,99 (1H, м), 1,86-1,83 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц), 1,23 (2H, с), 1,17 (3H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1217] <Пример 0419>

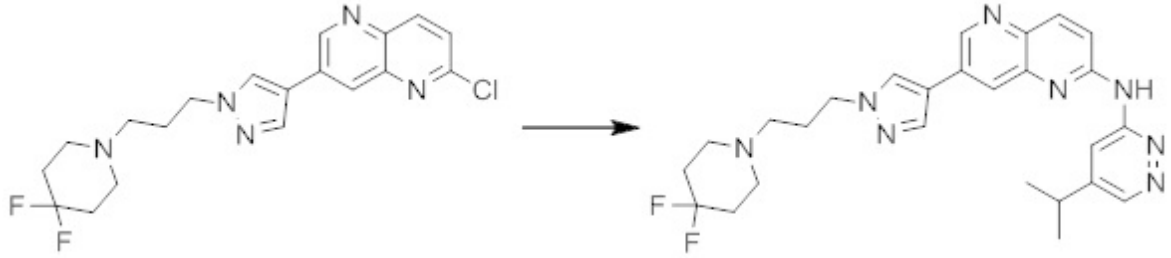
<0419-1>



Триэтиламин (0,07 мл) добавляли к смеси 4,4-дифторпиперидин гидрохлорида (133 мг) и дихлорметана (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 3-(4-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанал (50 мг), дихлорметан (2 мл) и уксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (370 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли метанол и ацетон, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этилацетат и гексан добавляли к полученному остатку, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (14 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 392.

[1218] <0419-2>



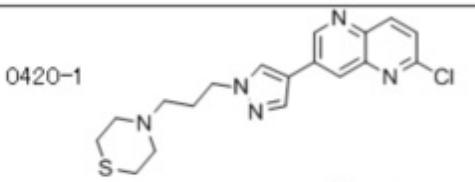
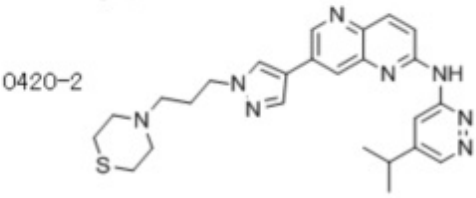
7-(1-(3-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,84-8,82 (2H, м), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11-8,08 (1H, м), 7,97 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,56-7,54 (1H, м), 4,30 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,49 (2H, с), 3,06 (1H, т, J=6,6 Гц), 2,56 (4H, т, J=5,3 Гц), 2,43 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,14-2,05 (4H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 493.

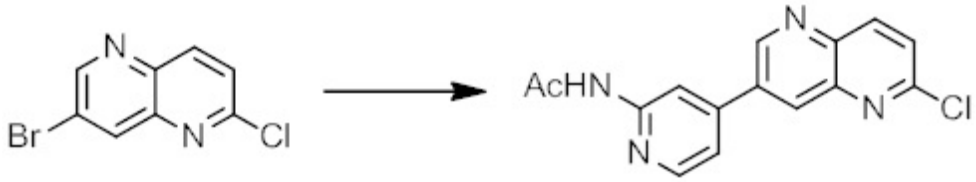
[1219] <Пример 0420>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0419-1 и 0015-4.

Пример No		
0420-1		MS m/z (M+H):374.
0420 0420-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.22(1H,brs),8.92(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.10(1H,d,J=2.0Hz),7.97(1H,s),7.85(1H,s),7.62(1H,d,J=9.2Hz),4.28(2H,t,J=6.9Hz),3.06(1H,t,J=6.9Hz),2.72-2.69(8H,m), 2.39(2H,t,J=6.9Hz),2.15-2.05(2H,m), 1.43(6H,d,J=7.3Hz). MS m/z (M+H):475.

[1220] <Пример 0421>

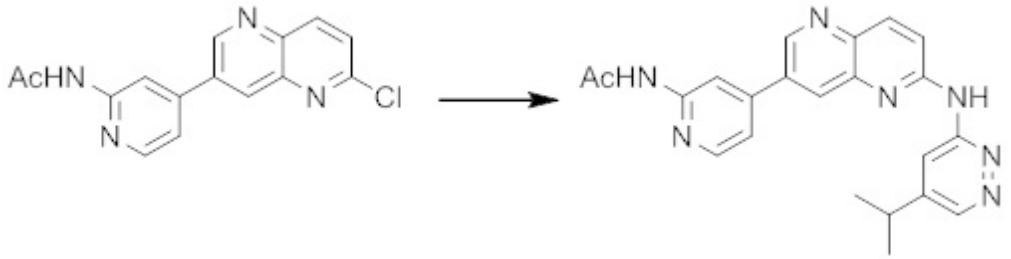
<0421-1>



Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (48 мг), бис(пинаколато)дибора (58 мг), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорид-дихлорметана (16 мг), ацетата калия (42 мг) и 1,4-диоксана (1,9 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. N-(4-бромпиридин-2-ил)ацетамид (42 мг), карбонат натрия (45 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (14 мг), 1,4-диоксан (0,3 мл) и воду (0,19 мл)) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, N-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-ил)ацетамид (12,6 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 299.

[1221] <0421-2>



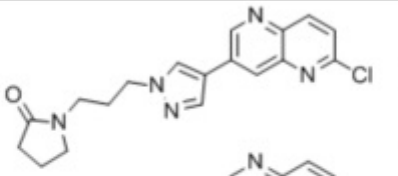
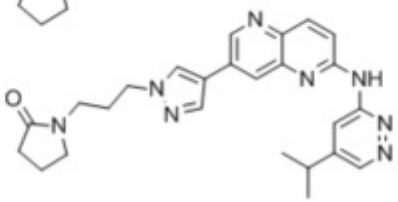
N-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-ил) ацетамид получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (2H, с), 8,63 (1H, с), 8,42 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,32 (2H, д, J=8,6 Гц), 8,06 (1H, с), 7,62 (1H, т, J=4,6 Гц), 7,40 (1H, дд, J=5,3,2,0 Гц), 3,08-3,05 (1H, м), 2,28 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 400.

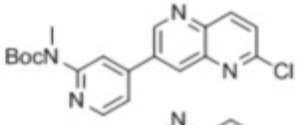
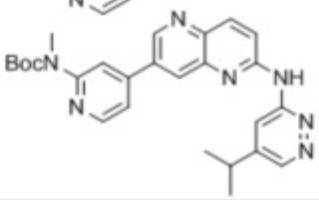
[1222] <Пример 0422>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0415-1 и 0015-4.

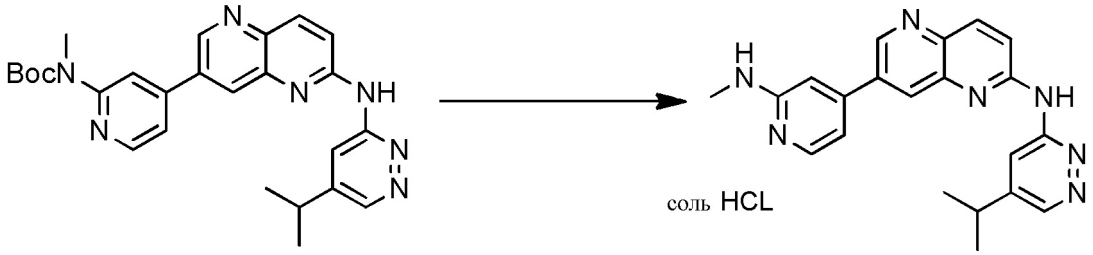
Пример No		
0422-1		MS m/z(M+H):356.
0422 0422-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 8.95(1H,d,J=2.0Hz),8.81(2H,s),8.44(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.11(1H,d,J=2.0Hz),7.98(2H,d,J=3.3Hz),7.44(1H,d,J=9.2Hz),4.25(2H,t,J=6.6Hz),3.50-3.42(3H,m),3.06(1H,t,J=6.9Hz),2.43-2.37(3H,m),2.22-2.18(2H,m),2.06-2.01(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):457.

[1223] <Пример 0423>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No		
0423-1		MS m/z(M+H):371.
0423 0423-2		MS m/z(M+H):472.

[1224] <0423-3>



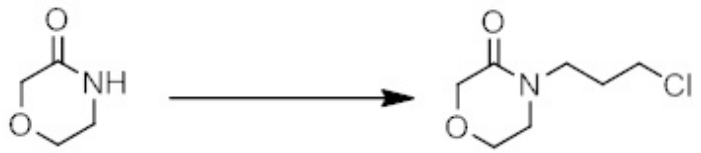
Раствор 4,0 моль/л хлористый водород/1,4-диоксан (3 мл) добавляли в трет-бутил (4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-ил) (метил) карбамат (7,8 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и перемешивали при 50°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли гексан. Твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(2-(метиламино) пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (5,2 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 9,33-9,32 (1H, м), 9,15 (1H, с), 8,99-8,98 (1H, м), 8,64 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,05 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,84 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,49-7,44 (3H, м), 3,15 (3H, с), 3,07-3,07 (1H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 372.

[1225] <Пример 0424>

<0424-1>

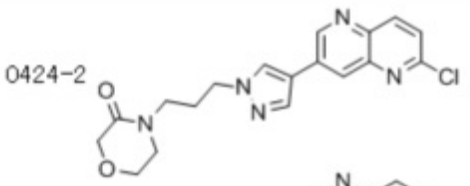
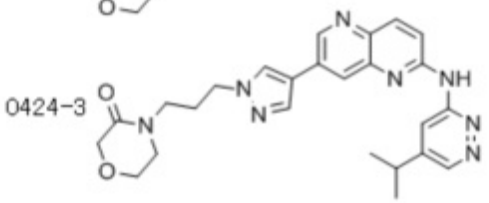


60% Гидрид натрия (105 мг) добавляли к раствору морфолин-3-она (262 мг) в тетрагидрофуране (9,6 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали при помощи льда, и к ней добавляли 1-бром-3-хлорпропан (0,31 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 4-(3-хлорпропил)морфолин-3-он (50 мг) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 178.

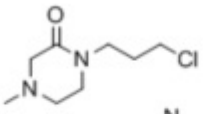
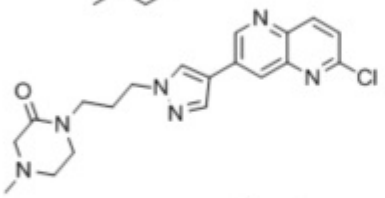
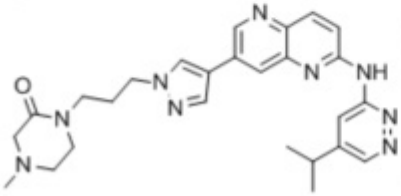
[1226] <0424-2 и 0424-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0415-1 и 0015-4.

Пример No	
0424-2	 MS m/z (M+H): 372.
0424 0424-3	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.94 (1H, d, J=2.0Hz), 8.82 (2H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2Hz), 8.11 (1H, d, J=2.0Hz), 7.97 (2H, d, J=5.9Hz), 7.50-7.47 (1H, m), 4.28 (2H, t, J=6.6Hz), 4.13 (2H, s), 3.85 (2H, t, J=5.0Hz), 3.54 (2H, t, J=6.6Hz), 3.38 (2H, t, J=5.0Hz), 3.06 (1H, t, J=6.9Hz), 2.28 (2H, t, J=6.6Hz), 1.42 (6H, d, J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 473.

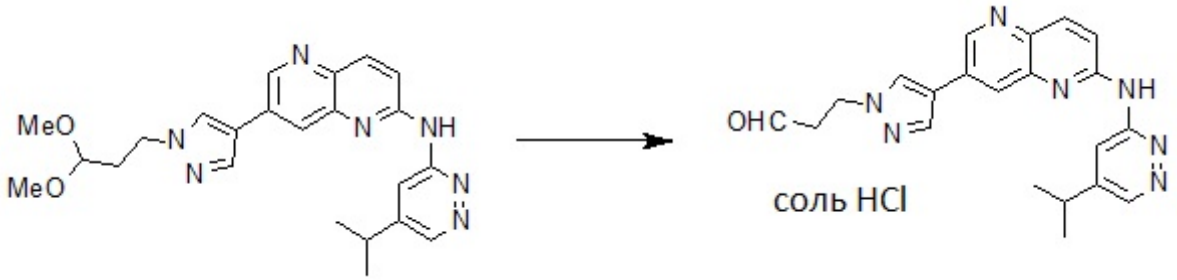
[1227] <Пример 0425>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0424-1, 0415-1, и 0015-4.

Пример No		
0425-1		MSm/z(M+H):191.
0425-2		MSm/z(M+H):385.
0425-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.94(1H,d,J=2.0Hz),8.85(1H,s),8.82-8.82(2H,m),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.11(1H,d,J=1.3Hz),7.97(2H,s),7.52(1H,d,J=9.2Hz),4.26(2H,t,J=6.6Hz),3.50(2H,t,J=6.6Hz),3.35(2H,t,J=5.3Hz),3.08-3.07(3H,m),2.62(2H,t,J=5.6Hz),2.31(3H,s),2.25(2H,t,J=6.9Hz),1.43(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):486.

[1228] <Пример 0426>

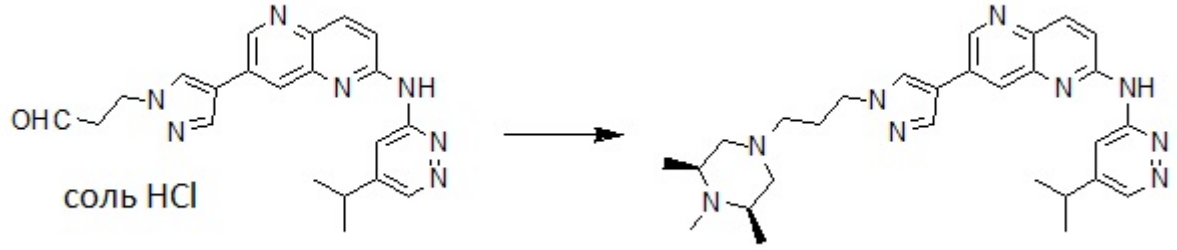
<0426-1>



К смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородную кислоту (15 мл), 7-(1-(3,3-диметоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (1,66 г) и 1,4-диоксан (30 мл), а затем перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, гидрохлорид 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанала (1,9 г) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 388.

[1229] <0426-2>



Триэтиламин (6,7 мкл) добавляли к смеси (2S,6R)-1,2,6-триметилпиперазин трифторацетата (11,6 мг) и дихлорметана (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут в атмосфере азота. Гидрохлорид 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанала (6,2 мг) и дихлорметан (2,0 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли

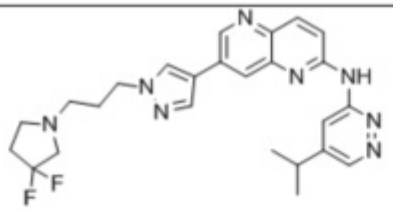
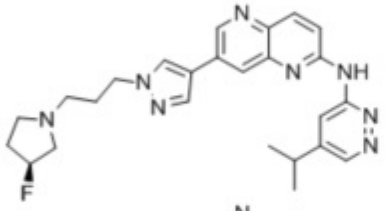
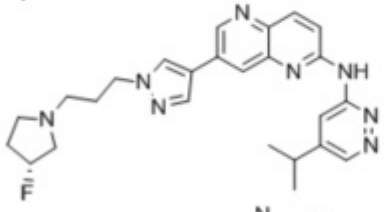
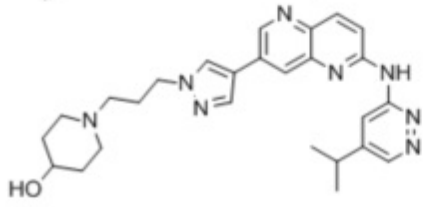
триацетоксиборгидрид натрия (35 мг) и уксусную кислоту (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-((3S,5R)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,0 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,91 (2H, д, J=8,6 Гц), 8,80 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,96 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,28 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,06 (1H, т, J=6,6 Гц), 2,74 (2H, д, J=9,9 Гц), 2,35-2,30 (9H, м), 2,17-2,10 (2H, м), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц), 1,10 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 500.

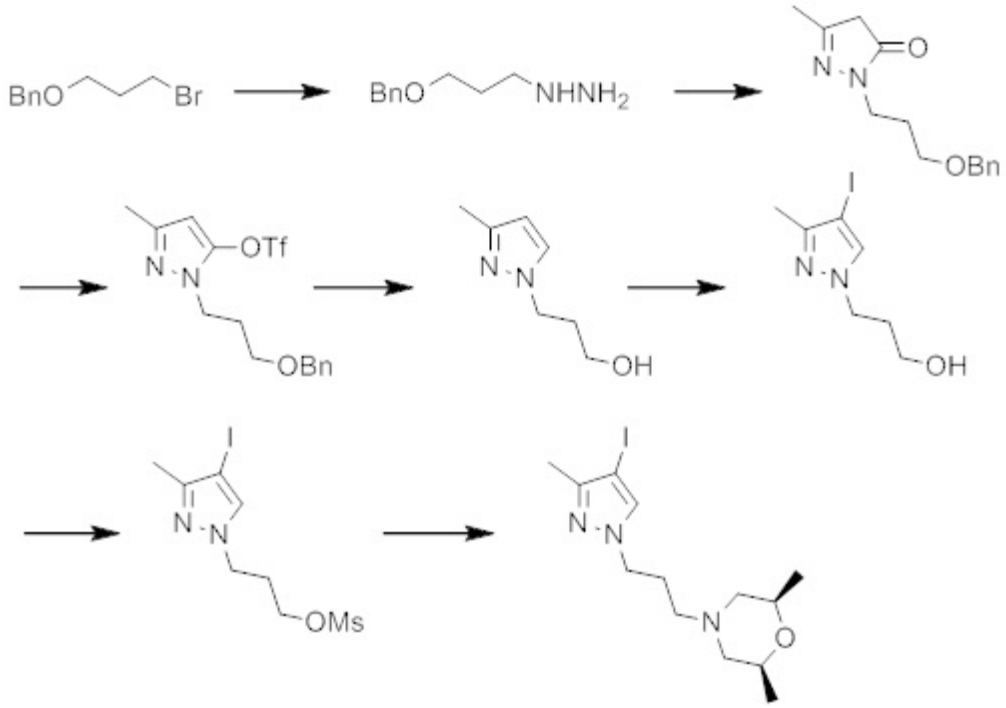
[1230] <Примеры 0427-0430>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No		
0427		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,brs),8.74(1H,s),8.27-8.23(1H,m),8.10(1H,d,J=2.0Hz),8.08(1H,s),7.97(1H,d,J=4.6Hz),7.87(1H,d,J=2.0Hz),7.61-7.53(1H,m),4.31(2H,t,J=6.9Hz),3.20-2.86(8H,m),2.74-2.72(1H,m),2.43-2.26(2H,m),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):479.
0428		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.94-8.93(2H,m),8.75(1H,s),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.10-8.09(1H,m),7.97(1H,s),7.89(1H,s),7.58-7.55(1H,m),4.32(2H,t,J=6.9Hz),3.08-2.46(6H,m),2.18-2.16(6H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MS m/z(M+H):461.
0429		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.90-8.83(3H,m),8.26-8.23(1H,m),8.10-8.08(2H,m),7.97(1H,s),7.91-7.87(1H,m),7.54(1H,d,J=9.2Hz),4.32(2H,t,J=6.6Hz),3.08-2.04(12H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):461.
0430		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.93(2H,d,J=2.0Hz),8.75(1H,s),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.10(1H,d,J=2.0Hz),7.97(1H,s),7.89(1H,s),7.58(1H,d,J=9.2Hz),4.29(2H,t,J=6.6Hz),3.78(1H,t,J=4.0Hz),3.07-3.02(1H,m),2.87-2.74(2H,m),2.47(2H,t,J=7.3Hz),2.33-2.30(2H,m),2.18-2.16(2H,m),1.94-1.89(2H,m),1.71-1.65(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):473.

[1231] <Пример 0431>

<0431-1>



Раствор ((3-бромпропокси)метил)бензола (7,7 мл) в этаноле (10 мл) по каплям добавляли в моногидрат гидразина (17 мл) при 65°C в течение 1 часа, а затем перемешивали при 65°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, пропускали через DOWEX™ MONOSPHERE™ 550A (OH) (название продукта, производитель Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, светло-желтое масляное вещество (7,27 г).

Этил ацетоацетат (2,8 мл) добавляли к раствору полученного светло-желтого масляного вещества (7,27 г) в этаноле (22,4 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли трет-бутил метиловый эфир и 2,0 моль/л водный раствор гидроксида натрия, и водный слой собирали путем разделения. Затем к водному слою добавляли 3,0 моль/л водный раствор гидросульфата калия и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (3,5 г).

Раствор полученного коричневого масляного вещества (3,5 г) в дихлорметане (71 мл) охлаждали при помощи льда, и к нему добавляли пиридин (2,1 мл) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (3,5 мл), а затем перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавляли воду и дихлорметан, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (3,5 г). Полученное коричневое масляное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, коричневое масляное вещество (3,85 г).

Смесь полученного коричневого масляного вещества (3,85 г), 20% палладий гидроксид/уголь (0,20 г) и метанола (40 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа в атмосфере водорода (0,8 МПа). Нерастворимое вещество отфильтровывали, и

растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, бледно- коричневое масляное вещество (2,2 г).

Йод (1,55 г) и нитрат церий(IV) аммония (3,36 г) добавляли к раствору полученного коричневого масляного вещества (2,2 г) в ацетонитриле (20 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляли отстаиваться в течение 14,5 часов и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и 10% водным раствором гидросульфита натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (1,66 г).

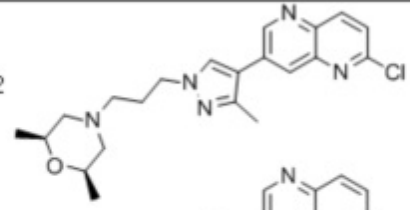
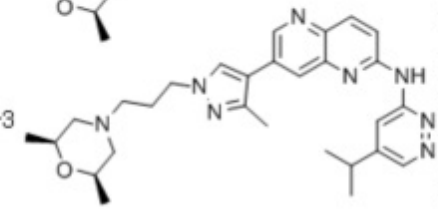
Триэтиламин (1,74 мл) добавляли к раствору полученного коричневого масляного вещества (1,66 г) в дихлорметане (31 мл), а затем перемешивали в течение 10 минут при охлаждении на льду. К реакционной смеси добавляли метансульфонилхлорид (0,73 мл), а затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (2,24 г).

Смесь полученного коричневого масляного вещества (288 мг), карбоната калия (230 мг), (2S,6R)-2,6-диметилморфолина (156 мкл) и ацетонитрила (4,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, (2S,6R)-4-(3-(4-йод-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропил)-2,6-диметилморфолин (29,8 мг) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 364.

[1232] <0431-2 и 0431-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No		
0431-2		MS m/z (M+H): 400.
0431		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.85-8.80 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=8.6Hz), 8.06 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=9.2Hz), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 3.73-3.71 (2H, m), 3.03 (1H, t, J=6.3Hz), 2.76-2.73 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.39-2.36 (2H, m), 2.17-2.13 (2H, m), 1.40 (6H, d, J=7.3Hz), 1.17 (6H, d, J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 501.
0431-3		

[1233] <Пример 0432>

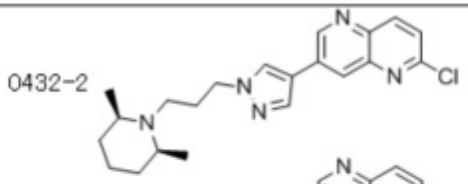
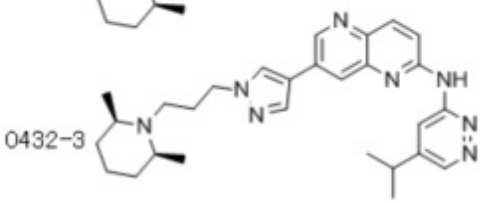
<0432-1>

Смесь (2S,6R)-2,6-диметилпиперидина (0,27 мл), карбоната цезия (979 мг), 1-бром-3-хлорпропана (0,24 мл) и 1,4-диоксана (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (2S,6R)-1-(3-хлорпропил)-2,6-диметилпиперидин (56 мг) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 190.

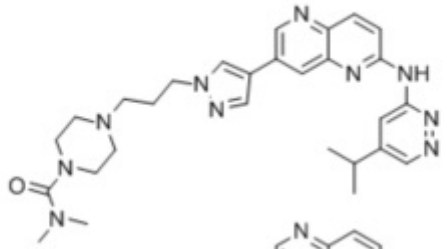
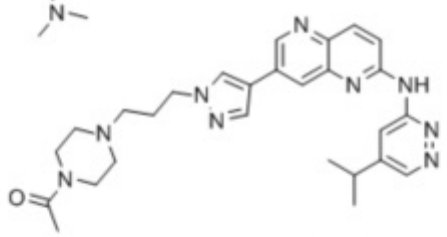
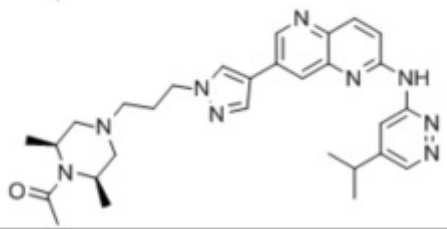
[1234] <0432-2 и 0432-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0415-1 и 0015-4.

Пример No		
0432-2		MS m/z (M+H): 384.
0432 0432-3		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.93 (1H, d, J=2.0Hz), 8.82 (2H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2Hz), 8.10 (1H, d, J=2.0Hz), 7.97 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=9.2Hz), 6.55 (1H, s), 4.18 (2H, t, J=6.9Hz), 3.06 (1H, t, J=6.9Hz), 2.82-2.80 (2H, m), 2.46-2.43 (2H, m), 2.08-2.05 (2H, m), 1.42 (6H, d, J=6.6Hz), 1.29-1.26 (4H, m), 1.07 (6H, d, J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 485.

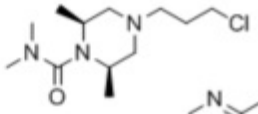
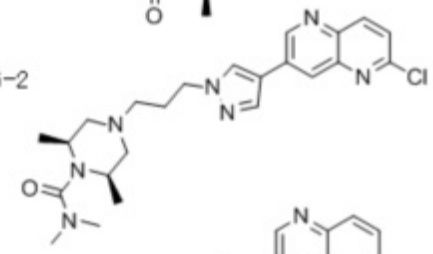
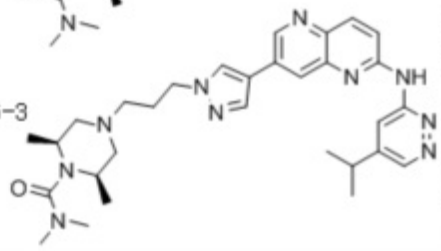
[1235] <Примеры с 0433 по 0435>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

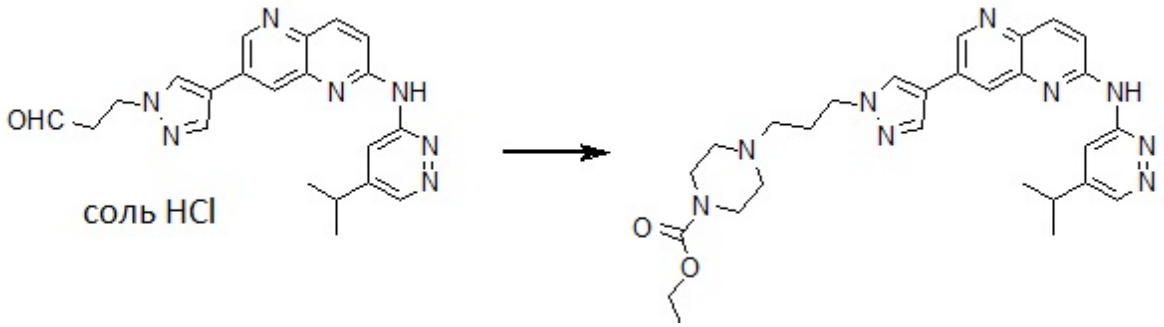
Пример No		
0433		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9.13 (1H, s), 8.92 (1H, d, J=2.0Hz), 8.84 (2H, d, J=11.2Hz), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.10 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz), 4.30 (2H, t, J=6.9Hz), 3.28 (4H, t, J=5.0Hz), 3.06-3.04 (1H, m), 2.82 (6H, s), 2.43-2.40 (6H, m), 2.23-2.12 (2H, m), 1.42 (6H, d, J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 529.
0434		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.92 (1H, d, J=2.0Hz), 8.85-8.78 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=9.2Hz), 8.10 (1H, d, J=1.3Hz), 7.97 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.56-7.53 (1H, m), 4.31 (2H, t, J=6.9Hz), 3.68-3.43 (4H, m), 3.40 (3H, d, J=2.0Hz), 3.05 (1H, t, J=6.9Hz), 2.90-2.83 (2H, m), 2.46-2.39 (6H, m), 1.41 (6H, d, J=7.3Hz). MS m/z (M+H): 500.
0435		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.92-8.92 (2H, m), 8.79 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=9.2Hz), 8.10-8.09 (1H, m), 7.99 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.66-7.63 (1H, m), 4.37 (2H, t, J=6.9Hz), 3.08-2.95 (2H, m), 2.70 (2H, d, J=11.2Hz), 2.35 (2H, t, J=6.3Hz), 2.19-2.08 (8H, m), 1.43-1.41 (12H, m). MS m/z (M+H): 528.

[1236] <Пример 0436>

Пример 0432-1. Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0415-1 и 0015-4.

Пример No		
0436-1		MSm/z(M+H):262.
0436-2		MSm/z(M+H):456.
0436		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.82(2H,s),8.64(1H,brs),8.27-8.24(1H,m),8.12-8.09(1H,m),8.00-7.97(1H,m),7.85(1H,s),7.52-7.49(1H,m),4.41-4.33(1H,m),4.20(2H,t,J=6.6Hz),3.87(1H,t,J=5.6Hz),3.47-3.45(2H,m),3.11-3.02(1H,m),2.80(6H,s),2.62-2.59(4H,m),2.17-2.06(2H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz),1.03(6H,d,J=4.6Hz).
0436-3		MSm/z(M+H):557.

[1237] <Пример 0437>

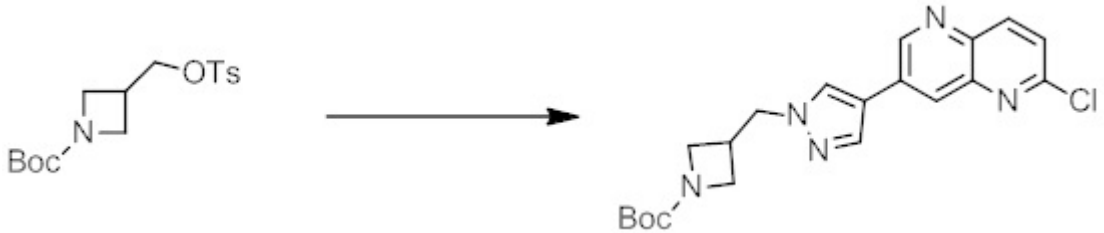


Этил 4-(3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)пиперазин-1-карбоксилат получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93-8,92 (1H, м), 8,80 (2H, с), 8,26-8,23 (1H, м), 8,09-8,08 (1H, м), 7,97 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,48-7,45 (1H, м), 4,30 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,14 (2H, кв.,J=7,0 Гц), 3,50 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,06 (1H, т, J=6,6 Гц), 2,41-2,38 (6H, м), 2,15-2,13 (2H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,26 (3H, т, J=12,2 Гц).

MS m/z (M+H): 530.

[1238] <Пример 0438>



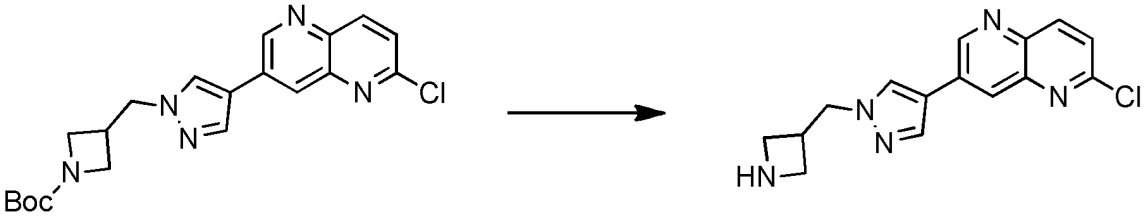
<0438-1>

Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (146 мг), трет-бутил 3-((паратолуолсульфонилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (259 мг), карбоната калия

(174 мг) и N,N-диметилформамида(2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил 3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (273 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 400.

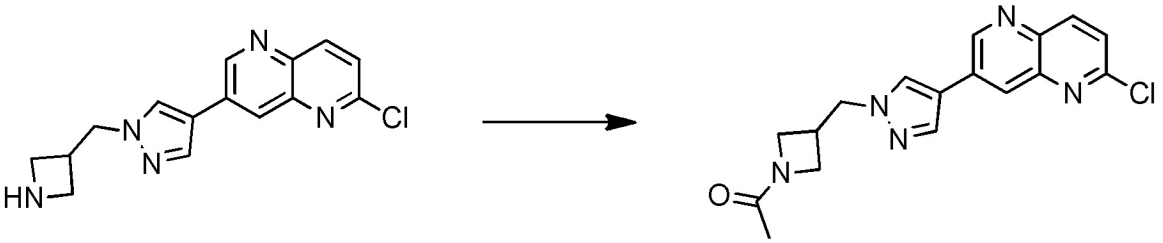
[1239] <0438-2>



Трифторуксусную кислоту (1,5 мл) добавляли к смеси трет-бутил 3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (273 мг) и дихлорметана (3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (104 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 300.

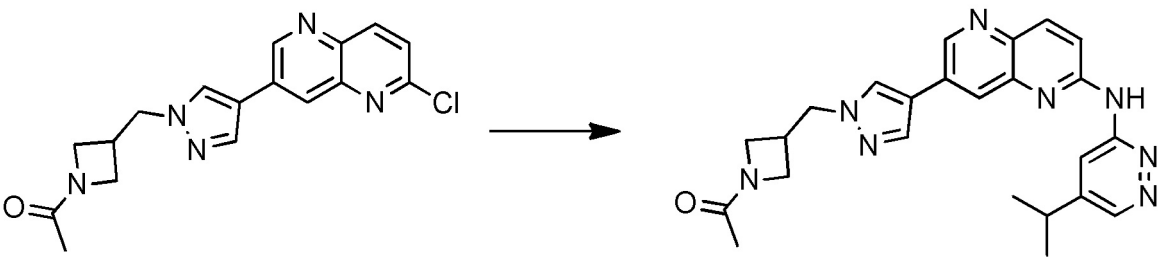
[1240] <0438-3>



Ацетилхлорид (13 мкл) добавляли к смеси 7-(1-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридина (36 мг), триэтиламина (33 мкл) и дихлорметана (2,6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-ил)этанол (9,7 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 342.

[1241] <0438-4>



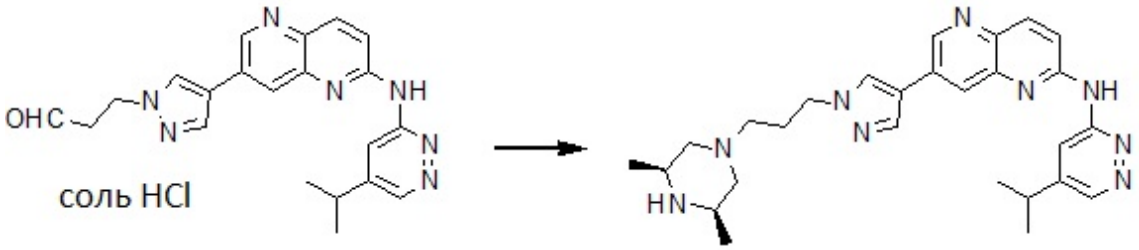
Смесь 1-(3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-ил)

этанола (9,7 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (5 мг), трет-бутоксида калия (10,4 мг) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(3-((4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил) азетидин-1-ил)этанол (1,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94-8,91 (2H, м), 8,84-8,83 (1H, м), 8,26-8,23 (1H, м), 8,12-8,08 (1H, м), 7,97-7,96 (1H, м), 7,85-7,84 (1H, м), 7,71-7,69 (1H, м), 4,27-4,08 (6H, м), 3,07 (1H, т, J= 6,9 Гц), 2,05-2,01 (1H, м), 1,89 (3H, с), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 443.

[1242] <Пример 0439>



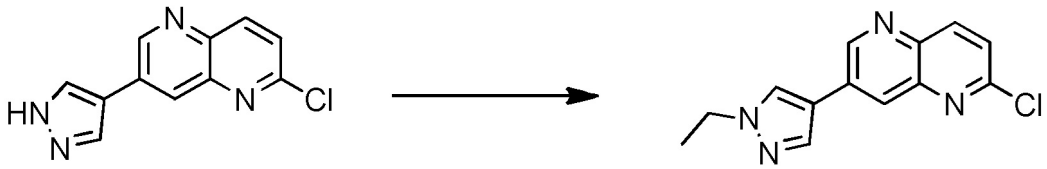
7-(1-(3-((3S,5R)-3,5-Диметилпиперазин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,92 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,75 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,97 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,28 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,08-2,99 (3H, м), 2,84-2,82 (2H, м), 2,42 (2H, кв.,J=6,8 Гц), 2,15 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,73 (2H, т, J=10,9 Гц), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц), 1,11-1,09 (6H, м).

MS m/z (M+H): 486.

[1243] <Пример 0440>

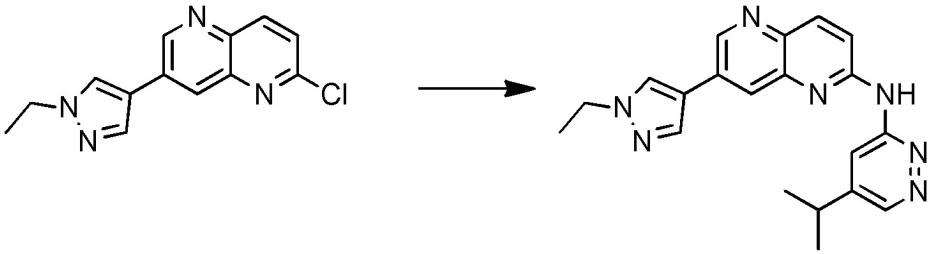
<0440-1>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (49 мг), бромэтана (49 мкл), карбоната цезия (91 мг) и N,N-диметилформамида (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (58 мг) в виде коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 259.

[1244] <0440-2>



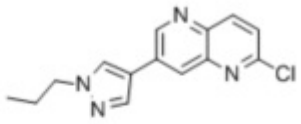
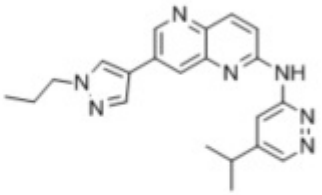
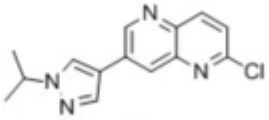
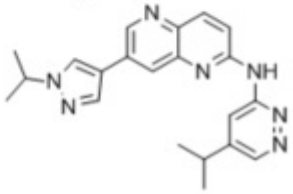
7-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0438-4.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, с), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,34 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,18 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,28 (2H, кв.,J=7,3 Гц), 3,09 (1H, т, J=6,6 Гц), 1,53 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 360.

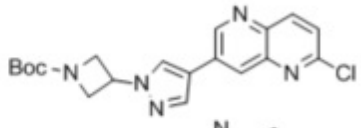
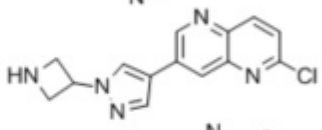
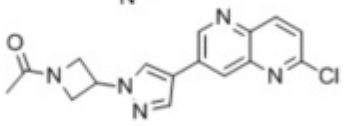
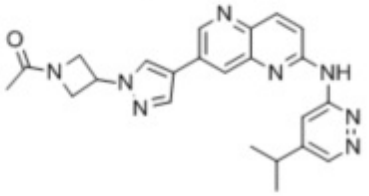
[1245] <Примеры 0441 и 0442>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0440-1 и 0438-4.

Пример No			
	0441-1		MSm/z(M+H):273.
0441	0441-2		^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.97(1H,d,J=2.0Hz),8.85(1H,s),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.34 (1H,s),8.30(1H,d,J=2.0Hz),8.19(1H,d,J=9.2Hz),8.11(1H, s),7.61(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=7.3Hz),3.09(1H,t,J=6 .9Hz),2.01-1.92(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz), 0.96(3H,t,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):374.
	0442-1		MSm/z(M+H):273.
0442	0442-2		^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.99(1H,d,J=2.0Hz),8.85(1H,s),8.78(1H,d,J=1.3Hz),8.39 (1H,s),8.30(1H,d,J=1.3Hz),8.19(1H,d,J=9.2Hz),8.10(1H, s),7.61(1H,d,J=8.6Hz),4.63(1H,t,J=6.6Hz),3.10-3.04(1H,m),1.58(6H,d,J=6.6Hz),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):374.

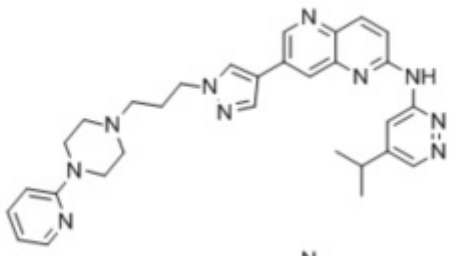
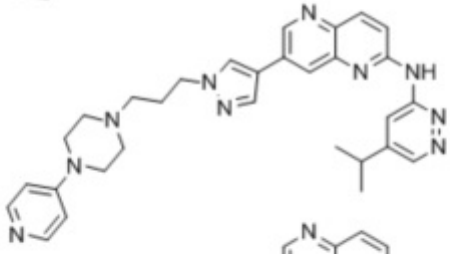
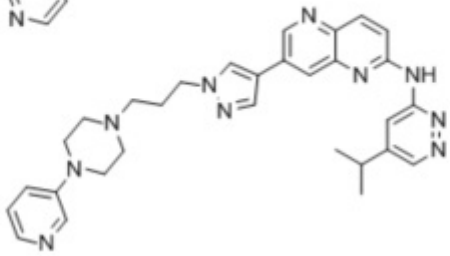
[1246] <Пример 0443>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1, 0438-2, 0438-3, и 0015-4.

Пример No		
0443	0443-1	 MSm/z(M+H):386.
	0443-2	 MSm/z(M+H):286.
	0443-3	 MSm/z(M+H):328.
	0443-4	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.10(1H,brs),8.93(1H,d,J=2.6Hz),8.85-8.83(2H,m),8.26(1H,d,J=9.2Hz),8.12(1H,d,J=1.3Hz),8.07(1H,s),7.96(1H,s),7.62(1H,d,J=9.2Hz),5.24-5.19(1H,m),4.64-4.55(4H,m),3.07(1H,t,J=6.9Hz),1.99(3H,s),1.43(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):429.

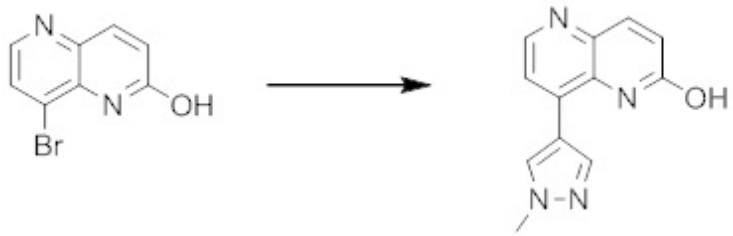
[1247] <Примеры 0444-0446>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No		
	0444	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.6Hz),8.81(2H,s),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.20-8.19(1H,m),8.10(1H,d,J=2.0Hz),7.98(1H,s),7.89(1H,s),7.50-7.46(2H,m),6.66-6.61(2H,m),4.33(2H,t,J=6.9Hz),3.57(4H,t,J=5.0Hz),3.05(1H,t,J=6.9Hz),2.57(4H,t,J=5.0Hz),2.44(2H,t,J=6.9Hz),2.18(2H,t,J=6.9Hz),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):535.
	0445	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.94-8.91(2H,m),8.82(2H,s),8.27-8.25(3H,m),8.10(1H,s),7.98(1H,s),7.88(1H,s),7.59-7.56(1H,m),6.66(2H,t,J=3.3Hz),4.33(2H,t,J=6.9Hz),3.36(4H,t,J=5.0Hz),3.05(1H,t,J=6.6Hz),2.58(4H,t,J=5.0Hz),2.44(2H,t,J=6.9Hz),2.21-2.13(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):535.
	0446	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,s),8.79-8.77(1H,m),8.32(1H,s),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.10-8.09(2H,m),7.98(1H,s),7.89(1H,s),7.50-7.47(1H,m),7.20-7.18(2H,m),4.33(2H,t,J=6.6Hz),3.27(4H,t,J=4.6Hz),3.03(1H,t,J=6.6Hz),2.66-2.63(4H,m),2.48-2.46(2H,m),2.21-2.17(2H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):535.

[1248] <Пример 0447>

<0447-1>



Смесь 8-бром-1,5-нафтиридин-2-ола (199 мг), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (202 мг), карбоната натрия (191 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (32 мг), 1,4-диоксана (3 мл) и воды (0,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, и органический слой собирали путем разделения. Органический слой очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ол (24,7 мг) в виде белого твердого вещества.

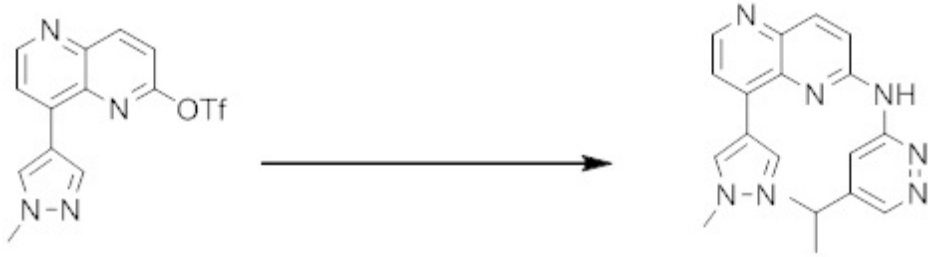
MS m/z (M+H): 227.

[1249] <0447-2>

Триэтиламин (0,1 мл) добавляли к смеси 8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ола (24,7 мг) и дихлорметана (2 мл) при комнатной температуре, и к ним добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,05 мл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил трифторметансульфонат (11,6 мг) в виде желтовато-зеленого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 359.

[1250] <0447-3>

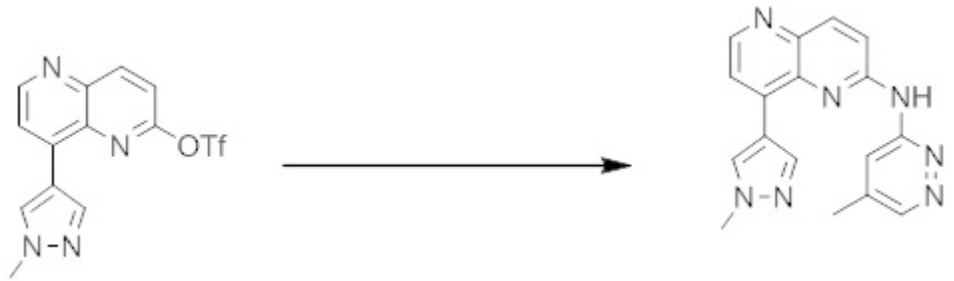


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-8-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,49 (1H, с), 8,91 (1H, с), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,66 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,35 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,00 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,83 (1H, д, J=4,6 Гц), 3,95 (3H, с), 1,20 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 346.

[1251] <Пример 0448>



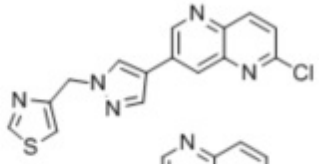
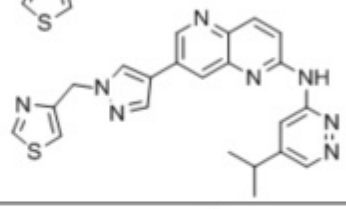
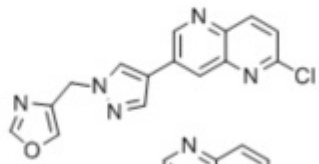
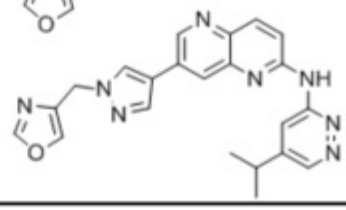
8-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-метилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,56 (1H, с), 8,79-8,78 (2H, м), 8,65 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,33 (1H, с), 8,26-8,25 (2H, м), 7,82 (2H, т, J=4,6 Гц), 3,96 (3H, с), 2,31 (3H, с).

MS m/z (M+H): 318.

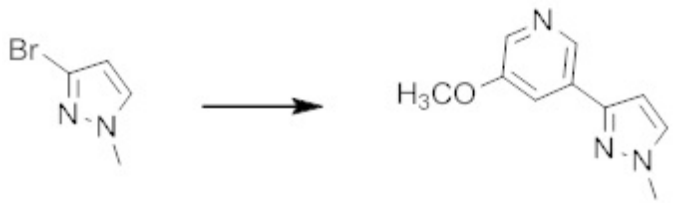
[1252] <Примеры 0449 и 0450>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0440-1 и 0015-4.

Пример No		
0449	0449-1 	MS m/z (M+H): 328.
	0449-2 	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 9.02 (1H, d, J=2.0Hz), 8.98 (1H, d, J=2.6Hz), 8.85 (1H, s), 8.77 (1H, d, J=2.0Hz), 8.44 (1H, s), 8.31-8.30 (1H, m), 8.19-8.16 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=9.2Hz), 7.55-7.55 (1H, m), 4.60 (2H, s), 3.08 (1H, t, J=3.0Hz), 1.41 (6H, d, J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 429.
0450	0450-1 	MS m/z (M+H): 312.
	0450-2 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.70 (1H, s), 9.05 (1H, d, J=2.0Hz), 8.87 (1H, d, J=2.0Hz), 8.74 (1H, d, J=1.3Hz), 8.56 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.24-8.18 (4H, m), 7.70 (1H, d, J=9.2Hz), 5.34 (2H, s), 3.04 (1H, t, J=6.9Hz), 1.33 (6H, d, J=7.3Hz). MS m/z (M+H): 413.

[1253] <Пример 0451>

<0451-1>



Смесь 3-бром-1-метил-1H-пиразола (112 мг), 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (175 мг), карбоната натрия (133 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (21 мг), 1,4-диоксана (2,1 мл) и воды (0,21 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 3-метокси-5-(1-

метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (45 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 190.

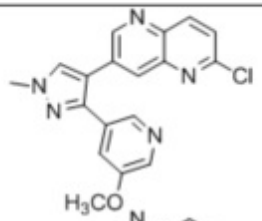
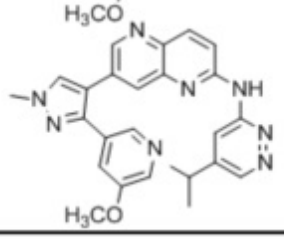
[1254] <0451-2>

N-Бромсукцинимид (23,4 мг) добавляли к раствору 3-метокси-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (22,3 мг) в N,N-диметилформамиде (1,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли 10% водный раствор карбоната натрия, 10% водный раствор гидросульфита натрия и этилацетата, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-метоксипиридин (19 мг) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 268.

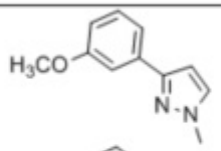
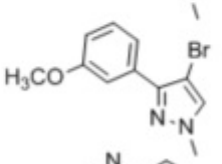
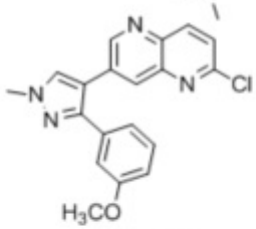
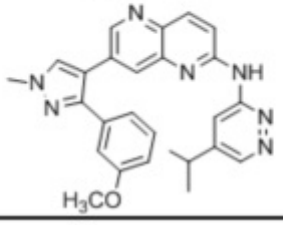
[1255] <0451-3 и 0451-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No		
0451-3		MS m/z (M+H): 352.
0451-4		^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 8.80 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=1.3 Hz), 8.69 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.22-8.19 (4H, m), 7.98 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.60 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.55 (1H, t, J=2.3 Hz), 4.06 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.01 (1H, t, J=6.9 Hz), 1.31 (6H, d, J=7.3 Hz). MS m/z (M+H): 453.

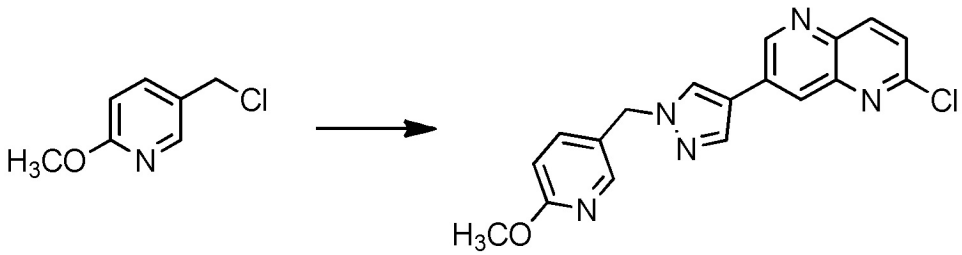
[1256] <Пример 0452>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-1, 0451-2, 0421-1 и 0015-4.

Пример No		
0452-1		MSm/z(M+H):189.
0452-2		MSm/z(M+H):269.
0452-3		MSm/z(M+H):351.
0452-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.37(1H,brs),8.86(1H,d,J=1.3Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.70(1H,d,J=2.0Hz),8.23(1H,d,J=8.6Hz),7.97(1H,d,J=2.0Hz),7.70(1H,s),7.62(1H,t,J=4.6Hz),7.22(1H,d,J=8.6Hz),7.08-7.06(2H,m),6.88-6.86(1H,m),4.05(3H,s),3.73(3H,s),2.99(1H,t,J=6.9Hz),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):452.

[1257] <Пример 0453>

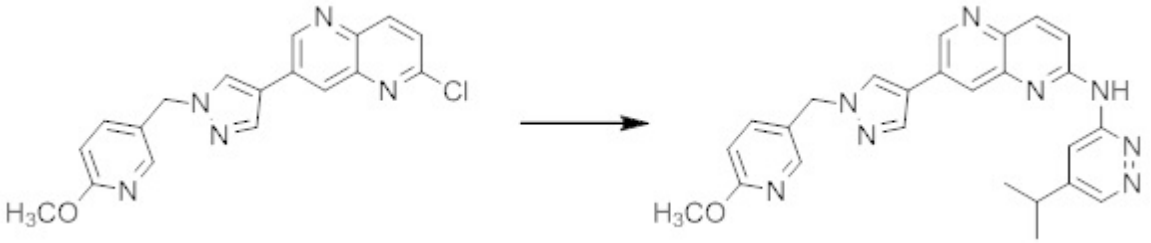
<0453-1>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (100 мг), 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина (82 мг), карбоната цезия (227 мг), йодида натрия (21 мг), 1,4-диоксана (1,5 мл) и N,N-диметилформамида (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этилацетат добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (70 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 352.

[1258] <0453-2>



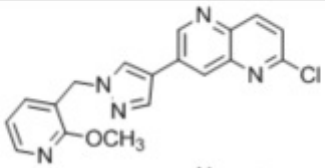
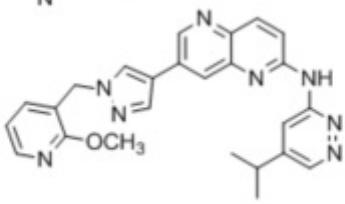
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,82-8,79 (3H, м), 8,24-8,20 (2H, м), 8,09-8,06 (1H, м), 7,99 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,60-7,51 (2H, м), 6,79-6,78 (1H, м), 5,34 (2H, с), 3,95 (3H, с), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 453.

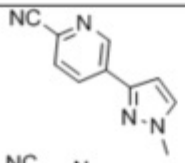
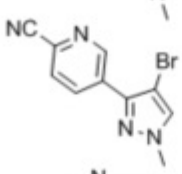
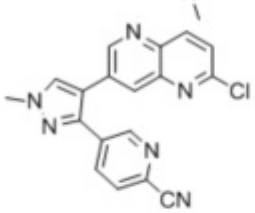
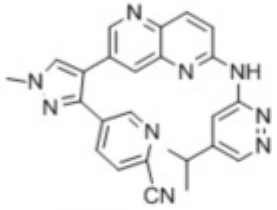
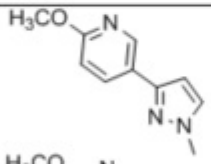
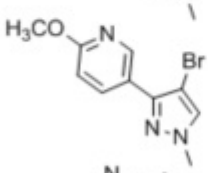
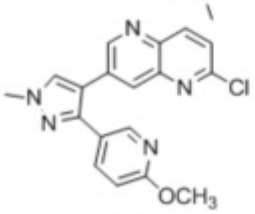
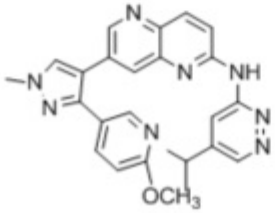
[1259] <Пример 0454>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0453-1 и 0015-4.

Пример No		
0454-1		MSm/z(M+H):352.
0454 0454-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.81(2H,s),8.73(1H,brs),8.26-8.23(1H,m),8.16-8.15(1H,m),8.12-8.09(1H,m),8.00(1H,s),7.94(1H,s),7.53-7.50(1H,m),7.41-7.39(1H,m),6.92-6.88(1H,m),5.38(2H,s),4.04(3H,s),3.04(1H,t,J=7.3Hz),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):453.

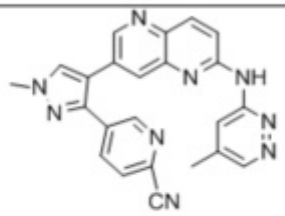
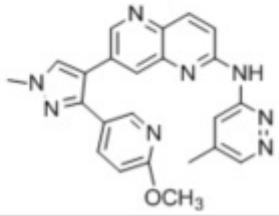
[1260] <Примеры 0455 и 0456>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-1, 0451-2, 0421-1 и 0015-4.

Пример No			
0455	0455-1		MS m/z(M+H):185.
	0455-2		MS m/z(M+H):263.
	0455-3		MS m/z(M+H):347.
	0455-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.10(1H,brs),8.92-8.92(1H,m),8.80-8.77(2H,m), 8.67(1H,d,J=2.0Hz),8.27(1H,d,J=9.2Hz),7.98-7.96 (1H,m),7.92-7.92(1H,m),7.72(1H,s),7.68-7.61(2H,m), 4.09(3H,s),2.99(1H,t,J=6.9Hz),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):448.
0456	0456-1		MS m/z(M+H):190.
	0456-2		MS m/z(M+H):268.
	0456-3		MS m/z(M+H):352.
	0456-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.99-8.96(1H,m),8.80(2H,d,J=5.3Hz),8.69-8.69 (1H,m),8.28(1H,d,J=2.0Hz),8.23(1H,d,J=8.6Hz),7.95(1H, d,J=1.3Hz),7.77-7.73(1H,m),7.70(1H,s),7.56 (1H,d,J=9.2Hz),6.75(1H,d,J=8.6Hz),4.05(3H,s),3.93(3H, s),2.98(1H,t,J=6.9Hz),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MS m/z(M+H):453.

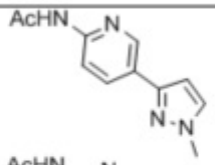
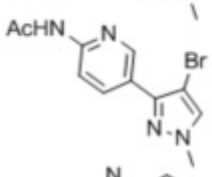
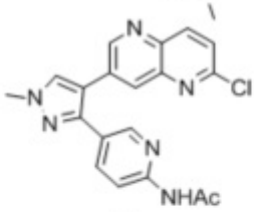
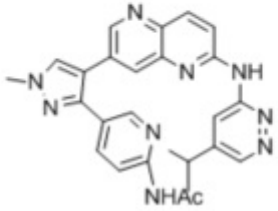
[1261] <Примеры 0457 и 0458>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No		
0457		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.90(1H,d,J=1.3Hz),8.74(1H,s),8.62(2H,d,J=19.2Hz), 8.28-8.26(1H,m),8.01(1H,s),7.96(1H,dd,J=8.3,2.3Hz), 7.71(1H,s),7.63(1H,t,J=8.3Hz),4.09(3H,s),2.43(3H,s). MSm/z(M+H):420.
0458		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.74(2H,s),8.66(1H,d,J=2.0Hz),8.27- 8.23(2H,m),8.02(1H,d,J=2.0Hz),7.76- 7.73(1H,m),7.69(1H,s),7.60(1H,d,J=9.2Hz),6.75(1H,d,J= 8.6Hz),4.05(3H,s),3.93(3H,s),2.43(3H,s). MSm/z(M+H):425.

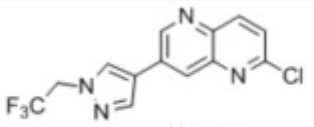
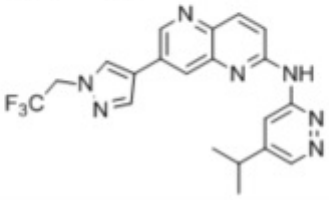
[1262] <Пример 0459>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-1, 0451-2, 0421-1 и 0015-4.

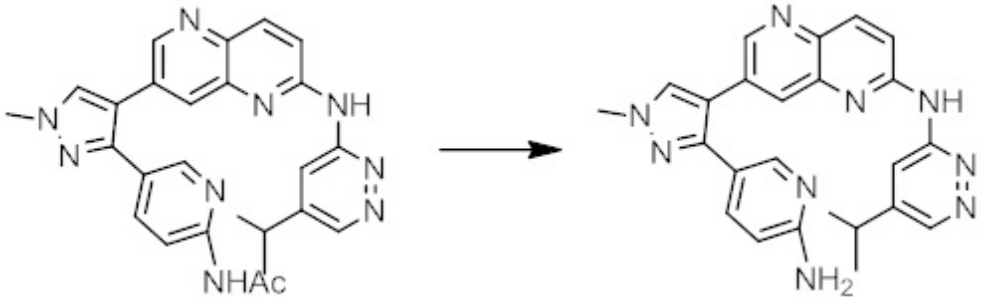
Пример No		
0459-1		MSm/z(M+H):217.
0459-2		MSm/z(M+H):295.
0459		
0459-3		MSm/z(M+H):379.
0459-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.85(1H,brs),8.75-8.71(3H,m),8.52(1H,brs), 8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.25-8.22(1H,m),8.17- 8.13(1H,m),7.95-7.92(2H,m),7.70(1H,s), 4.07(3H,s),2.95-2.90(1H,m),2.24(3H,s), 1.28(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):480.

[1263] <Пример 0460>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0440-1 и 0438-4.

Пример No		
0460	0460-1 	MSm/z(M+H):313.
	0460-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.73(1H,s),9.07(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=1.3Hz),8.75(1H,d,J=2.0Hz),8.63(1H,s),8.37(1H,s),8.28(1H,d,J=2.0Hz),8.24(1H,d,J=9.2Hz),7.72(1H,d,J=9.2Hz),5.24(2H,q,J=9.2Hz),3.04(1H,t,J=6.9Hz),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):414.

[1264] <Пример 0461>



3 моль/л Водный раствор гидроксида натрия (1 мл) добавляли к раствору N-(5-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)ацетамида (1 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 110°C в течение 3 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 7-(3-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (1,1 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, ушир.с), 8,75-8,71 (3H, м), 8,52 (1H, ушир.с), 8,42 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25-8,22 (1H, м), 8,17-8,13 (1H, м), 7,95-7,92 (2H, м), 7,70 (1H, с), 4,07 (3H, с), 2,95-2,90 (1H, м), 2,24 (3H, с), 1,28 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 438.

[1265] <Пример 0462>

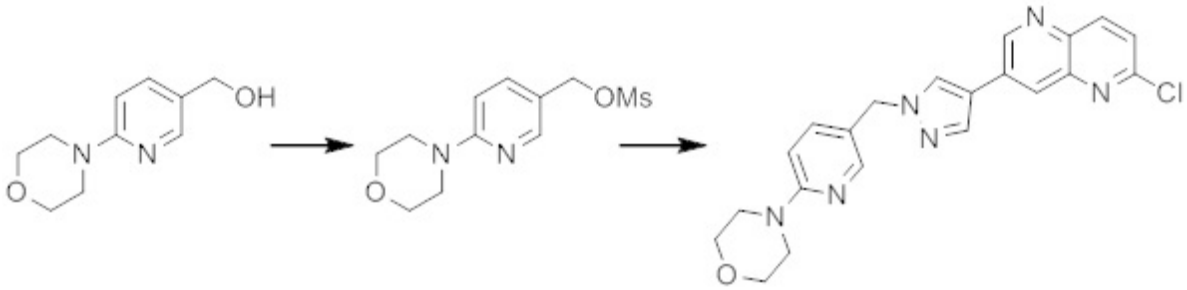
<0462-1>

Смесь 6-морфолиноникотинальдегида (101,9 мг) и метанола (1,6 мл) охлаждали до температуры от 0°C до 5°C, и к ней добавляли боргидрид натрия (31 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 минуты в атмосфере азота. Ацетон добавляли к реакционной смеси, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. После того, как к полученному остатку добавляли воду и

этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (6-морфолинопиридин-3-ил)метанол (88 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 195.

[1266] <0462-2>

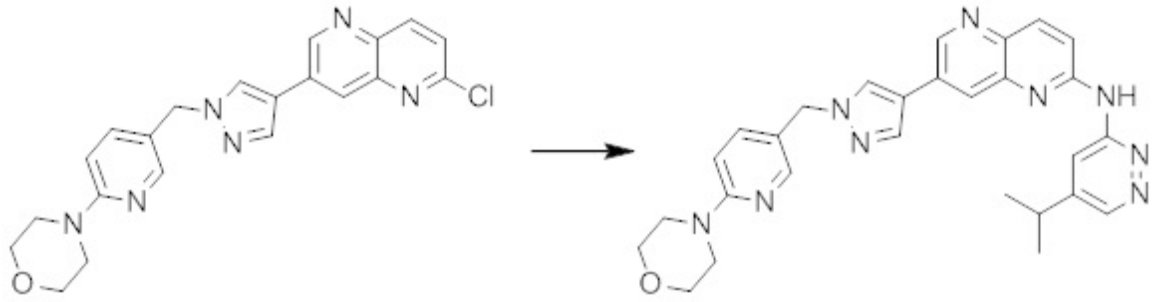


Метансульфонилхлорид (42 мкл) добавляли к смеси (6-морфолинопиридин-3-ил) метанола (88 мг), дихлорметана (2,3 мл), и триэтиламина (95 мкл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали в течение 1 часа. N,N-диметилформамид (1,1 мл) добавляли к реакционной смеси, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении.

1,4-Диоксан (1,1 мл), 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (50 мг) и карбонат цезия (114 мг) к полученному остатку добавляли, а затем перемешивали при 100°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 4-(5-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил) пиридин-2-ил)морфолин (53 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 407.

[1267] <0462-3>

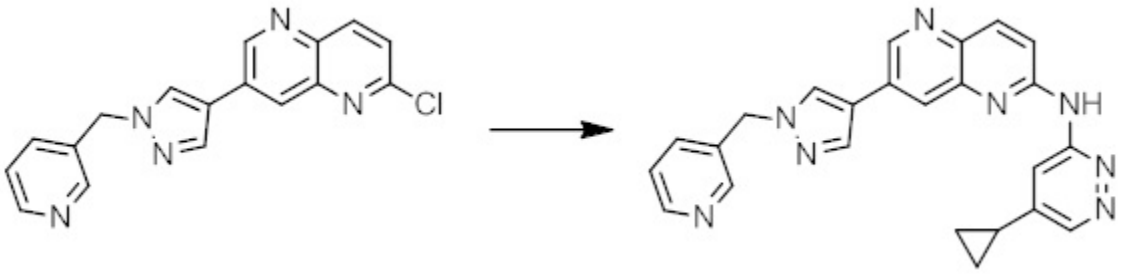


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((6-морфолинопиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 9,03 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,58 (1H, с), 8,21-8,20 (4H, м), 7,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,58 (1H, дд, J=8,6,2,6 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,28 (2H, с), 3,68 (4H, т, J=4,6 Гц), 3,42 (4H, т, J=5,0 Гц), 3,04 (1H, т, J=10,0 Гц), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 508.

[1268] <Пример 0463>



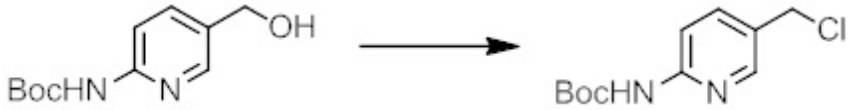
N-(5-Циклопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,97-8,93 (1H, м), 8,64-8,54 (3H, м), 8,25-8,23 (1H, м), 8,11-8,09 (1H, м), 8,03 (1H, с), 7,91-7,88 (1H, м), 7,67-7,65 (1H, м), 7,61 (1H, с), 7,39-7,32 (1H, м), 5,44 (2H, с), 2,05-2,04 (1H, м), 1,28-0,86 (4H, м).

MS m/z (M+H): 421.

[1269] <Пример 0464>

<0464-1>

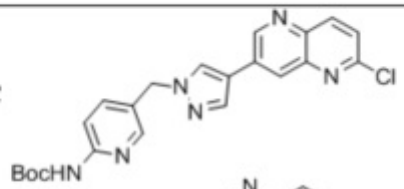
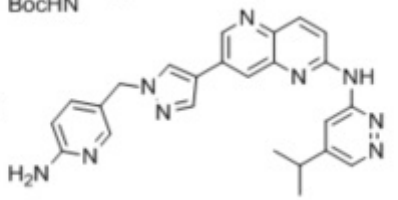


Метансульфонилхлорид (0,14 мл) добавляли к смеси (трет-бутил (5-(гидроксиметил) пиридин-2-ил)карбамата (133 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,62 мл) и тетрагидрофурана (1,3 мл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил (5-(хлорметил)пиридин-2-ил)карбамат (158 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

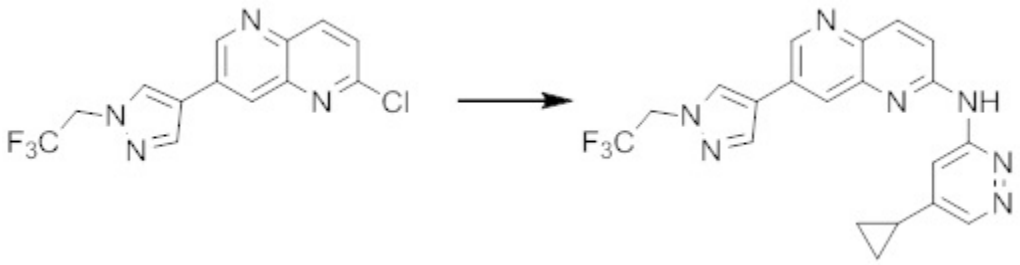
MS m/z (M+H): 243.

[1270] <0464-2 и 0464-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0453-1 и 0015-4.

Пример No		
0464-2		MSm/z(M+H):437.
0464-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.14(1H,brs),8.88-8.82(3H,m),8.23(1H,d,J=9.2Hz), 8.13-8.06(2H,m),7.98(1H,s),7.81(1H,s),7.60-7.57 (1H,m),7.46(1H,dd,J=8.3,2.3Hz),6.53(1H,d,J=8.6Hz),5.26(2H,s),3.08-2.89(1H,m),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):438.

[1271] <Пример 0465>



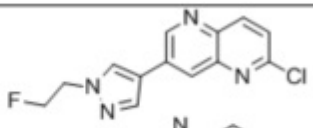
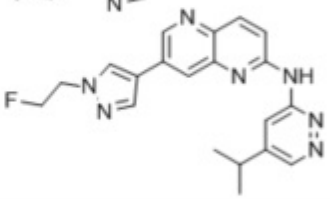
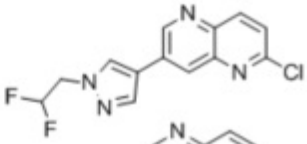
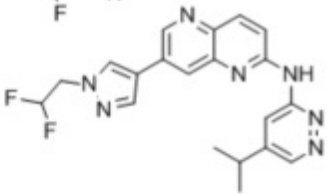
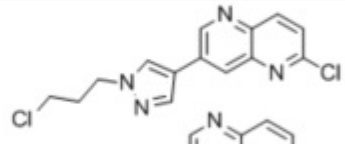
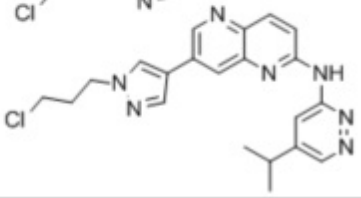
N-(5-Циклопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0438-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,66 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,65-8,61 (3H, м), 8,37 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,68 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,24 (2H, кв.,J=9,0 Гц), 2,09 (1H, с), 1,23-1,00 (4H, м).

MS m/z (M+H): 412.

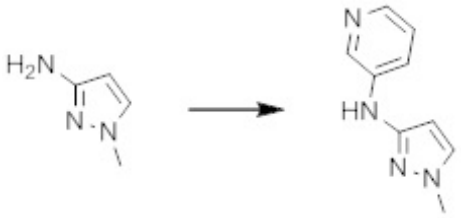
[1272] <Примеры 0466-0468>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0440-1 и 0438-4.

Пример No			
0466	0466-1		MSm/z(M+H):277.
	0466-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.71(1H,s),9.06(1H,d,J=2.6Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),8.56(1H,s),8.25-8.22(3H,m),7.71(1H,d,J=9.2Hz),4.84(2H,dt,J=46.9,4.6Hz),4.52(2H,dt,J=27.7,4.6Hz),3.04(1H,t,J=6.9Hz),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):378.
0467	0467-1		MSm/z(M+H):295.
	0467-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.72(1H,s),9.06(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=1.3Hz),8.57(1H,s),8.28-8.24(3H,m),7.71(1H,d,J=8.6Hz),6.56-6.33(1H,m),4.72(2H,td,J=15.2,4.0Hz),3.04(1H,t,J=6.9Hz),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):396.
0468	0468-1		MSm/z(M+H):307.
	0468-2		^{1}H-NMR(CDCl$_3$)δ : 9.33(1H,brs),8.92-8.85(3H,m),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.11(1H,d,J=2.0Hz),7.95(2H,d,J=27.1Hz),7.65-7.62(1H,m),4.43(2H,t,J=6.6Hz),3.56(2H,t,J=5.9Hz),3.07(1H,t,J=6.6Hz),2.46-2.38(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):408.

[1273] <Пример 0469>

<0469-1>

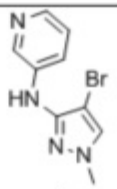
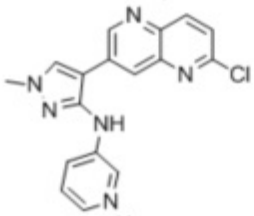
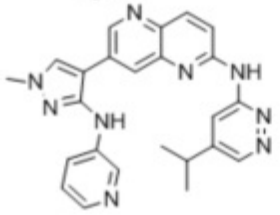


Смесь 3-амино-1-метилпиразол (46 мкл), 3-бромпиридин (61 мкл), трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (29,6 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (36,9 мг), карбоната цезия (408,5 мг) и 1,4-диоксана (3,2 мл) перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин (106 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 175.

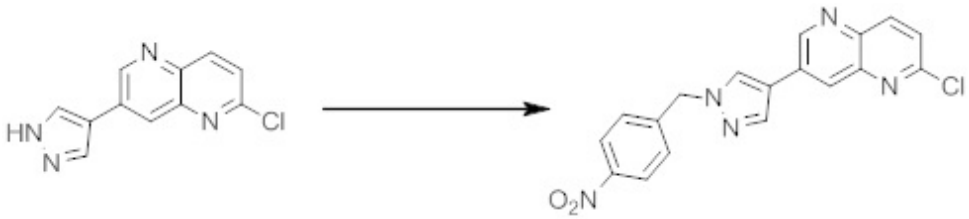
[1274] <0469-2-0469-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-2, 0421-1, и 0015-4.

Пример No		
0469-2		MSm/z(M+H):253.
0469-3		MSm/z(M+H):337.
0469-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.78-8.75(2H,m), 8.43(1H,d,J=2.6Hz),8.23(1H,d,J=8.6Hz),8.12-8.11 (2H,m),7.67-7.61(2H,m),7.53(1H,d,J=9.2Hz),7.16-7.13 (1H,m),6.00(1H,s),3.96(3H,s),2.99(1H,t,J=6.9Hz),1.36(6 H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):438.

[1275] <Пример 0470>

<0470-1>

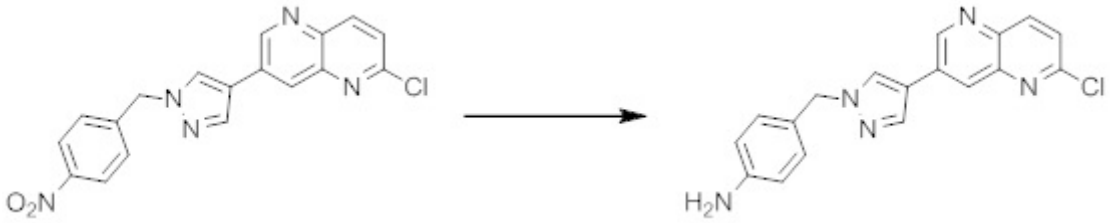


Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (101,6 мг), 1-(бромметил)-4-нитробензола (105,1 мг), карбоната калия (119,2 мг) и N,N-диметилформамида (2,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, и твердое вещество собирали фильтрацией,

получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(4-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (41 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 366.

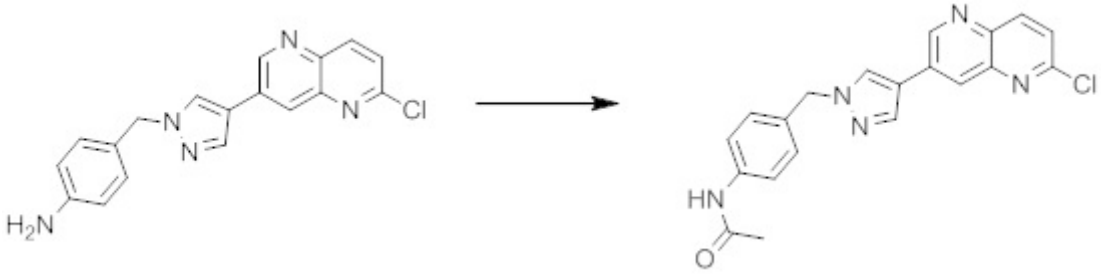
[1276] <0470-2>



Смесь восстановленного железа (21 мг), хлорида аммония (8,5 мг), 2-пропанола (1,1 мл) и воды (0,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 минут. Смесь 2-хлор-7-(1-(4-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина и 2-пропанола (3 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 50°C в течение 1,5 часов и перемешивали при 70°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)анилин (16,2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 336.

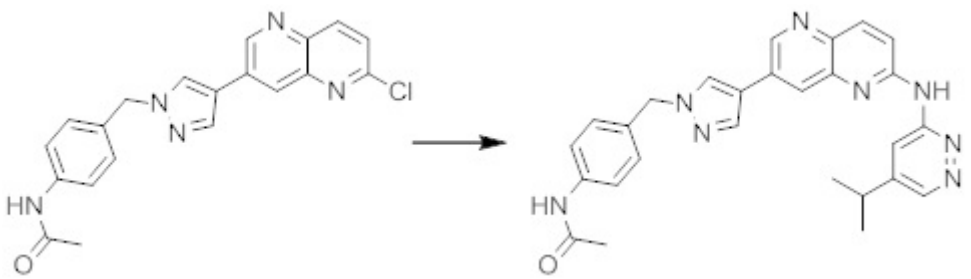
[1277] <0470-3>



Уксусный ангидрид (5,5 мкл) добавляли к смеси 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)анилина (16,2 мг) и дихлорметана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем к реакционной смеси добавляли воду и дихлорметан, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N-(4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)фенил) ацетамид (19,2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 378.

[1278] <0470-4>



N-(4-((4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-

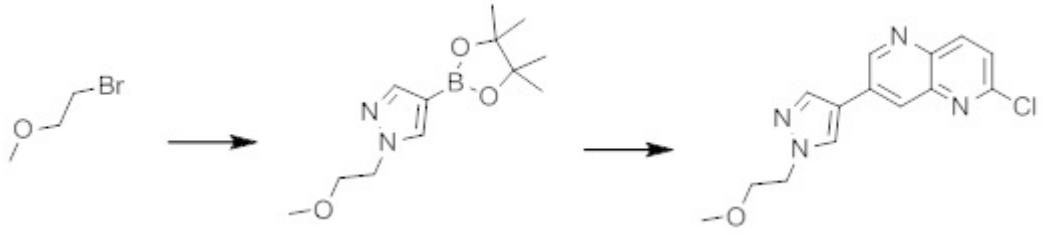
1-ил)метил)фенил)ацетамид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, с), 8,78 (2H, д, J=11,2 Гц), 8,35 (1H, с), 8,23 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,08 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,82 (1H, с), 7,55-7,52 (2H, м), 7,43-7,41 (1H, м), 7,31-7,28 (2H, м), 7,17 (1H, с), 5,37 (2H, с), 3,04 (1H, т, J=6,9 Гц), 2,19 (3H, с), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 479.

[1279] <Пример 0471>

<0471-1>

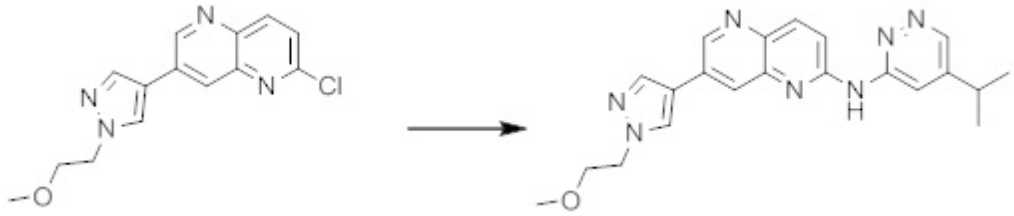


Суспензию 1-бром-2-метоксиэтана (0,064 мл), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (100 мг), и карбоната калия (168 мг) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 7 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (60 мг).

Смесь полученного 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (31 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (20 мг), карбоната натрия (22 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (6 мг), воды (0,2 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (8,1 мг).

MS m/z (M+H): 289.

[1280] <0471-2>



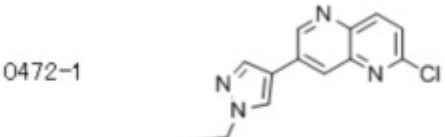
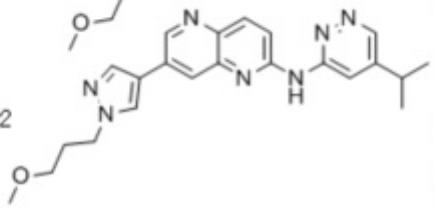
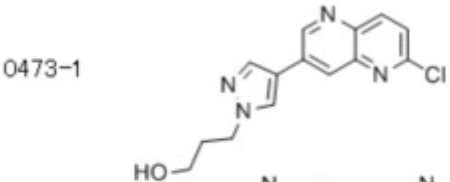
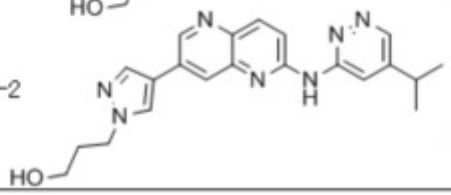
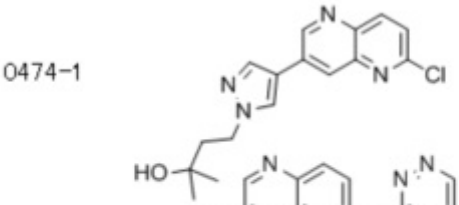
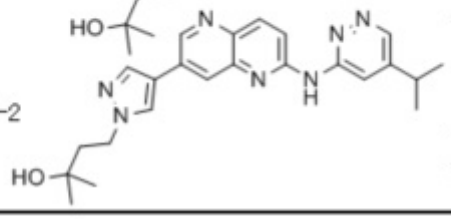
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

1H-ЯМР ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ: 8,89 (2H, ушир.с), 8,72 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,04 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,40 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,83 (2H, т, J=4,5 Гц), 3,40 (3H, с), 3,15-3,00 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 390.

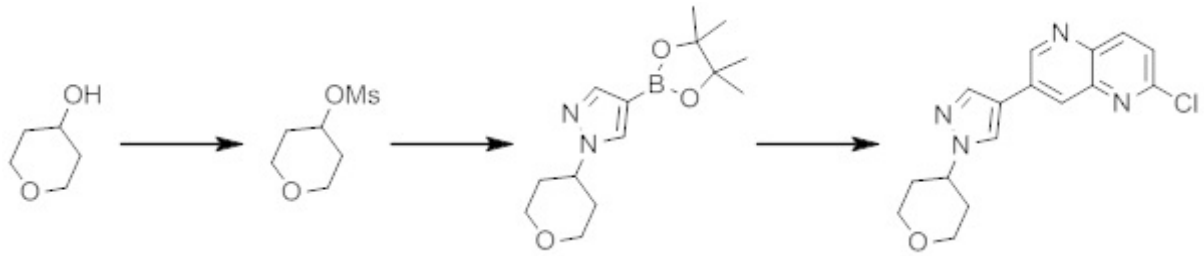
[1281] <Примеры 0472-0474>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0471-1 и 0015-4.

Пример No		
0472	0472-1 	MS m/z(M+H):303.
	0472-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8.90(1H,brs),8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,m),8.21(1H,d,J=9.0Hz),8.15(1H,d,J=2.1Hz),7.99(1H,s),7.98(1H,s),7.52(1H,d,J=9.0Hz),4.34(2H,t,J=7.5Hz),3.41(2H,t,J=6.0Hz),3.37(3H,s),3.15-3.00(1H,m),2.25-2.14(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):404.
0473	0473-1 	MS m/z(M+H):289.
	0473-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ :8.88(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.0Hz),8.15(1H,brs),8.04(1H,s),7.98(1H,s),7.50(1H,d,J=9.0Hz),4.37(2H,t,J=6.6Hz),3.63(2H,t,J=6.0Hz),3.14-3.00(1H,m),2.20-2.07(2H,m),1.42(6H,d,J=7.2Hz). MS m/z(M+H):390.
0474	0474-1 	MS m/z(M+H):317.
	0474-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ :8.88(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=8.7Hz),8.14(1H,brs),8.02(1H,s),7.97(1H,s),7.50(1H,d,J=8.7Hz),4.42-4.33(2H,m),3.13-3.00(1H,m),2.15-2.08(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz),1.30(6H,s). MS m/z(M+H):418.

[1282] <Пример 0475>

<0475-1>



Метансульфонилхлорид (0,138 мл) добавляли к смеси тетрагидро-2H-пиран-4-ола (166 мг), триэтиламина (0,273 мл) и дихлорметана (8 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси добавляли воду и дихлорметан, органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метансульфонат (303 мг).

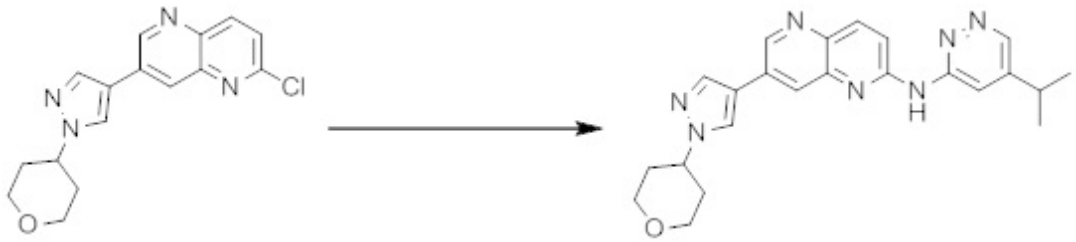
Суспензию полученного (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) метансульфоната (303 мг), 4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (200 мг) и карбоната цезия (632 мг) в N-метилпирролидоне (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 14 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (118 мг).

Смесь полученного 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (34 мг), 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (20 мг), карбоната натрия (22 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (6 мг), воды (0,2 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (15 мг).

MS m/z (M+H): 315.

[1283] <0475-2>



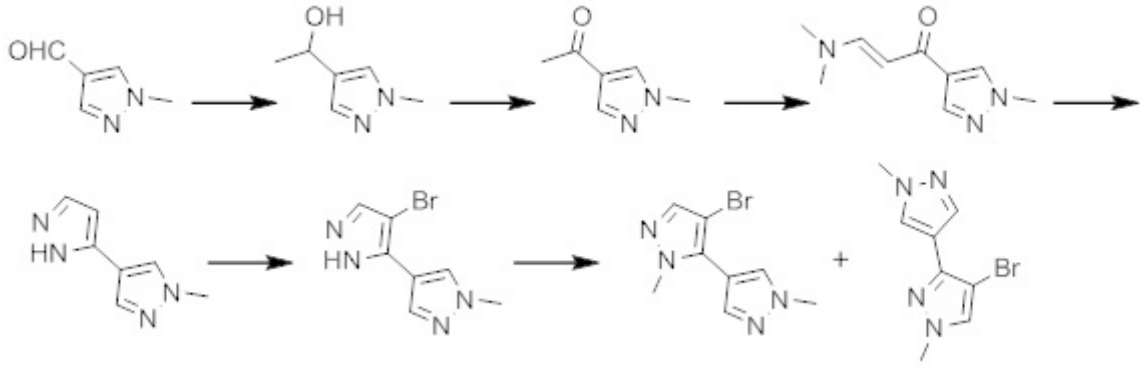
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,88 (2H, ушир.с), 8,72 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,15 (1H, ушир.с), 8,04 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,54-4,40 (1H, м), 4,22-4,12 (2H, м), 3,70-3,56 (2H, м), 3,14-2,99 (1H, м), 2,25-2,13 (4H, м), 1,42 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 416.

[1284] <Пример 0476>

<0476-1>



Раствор 1 моль/л метиллитий/тетрагидрофуран (21 мл) добавляли к смеси 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегида (465 мг) и тетрагидрофурана (20 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем

разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этанол (377 мг).

Смесь полученного 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этанола (377 мг), диоксида магния (1,29 г) и дихлорметана (15 мл) перемешивали в течение 12 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этанол (365 мг).

Смесь полученного 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)этанола (365 мг) и диметилацетал N,N-диметилформамида (2 мл) перемешивали в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, (E)-3-(диметиламино)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-пропен-1-он (1,15 г).

Гидразин моногидрат (0,172 мл) добавляли к смеси полученного (E)-3-(диметиламино) -1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-пропен-1-она (1,15 г) и этанола (3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. Растворенную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении получая, таким образом, 1'-метил-1'H,2H-3,4'-бипиразол (868 мг).

N-Бромсукцинимид (575 мг) добавляли к раствору полученного 1'-метил-1'H,2H-3,4'-бипиразола (868 мг) в N,N-диметилформамиде (6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, и к ним добавляли йодметан (0,732 мл) и 60% гидрид натрия (505 мг) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 4-бром-1',2-диметил-1'H,2H-3,4'-бипиразол (142 мг) и 4-бром-1,1'-диметил-1H,1'H-3,4'-бипиразол (120 мг).

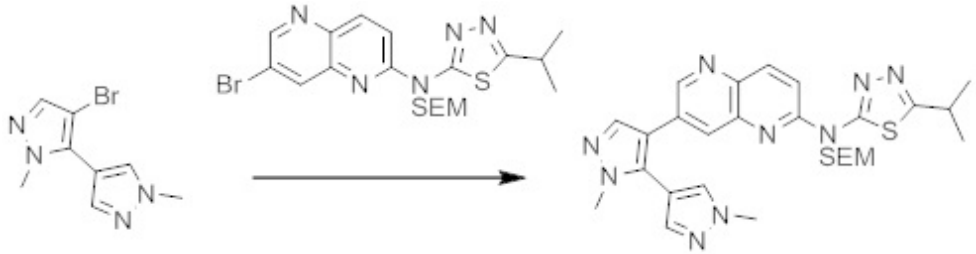
4-Бром-1',2-диметил-1'H,2H-3,4'-бипиразол

MS m/z (M+H): 241.

4-Бром-1,1'-диметил-1H,1'H-3,4'-бипиразол

MS m/z (M+H): 241.

[1285] <0476-2>

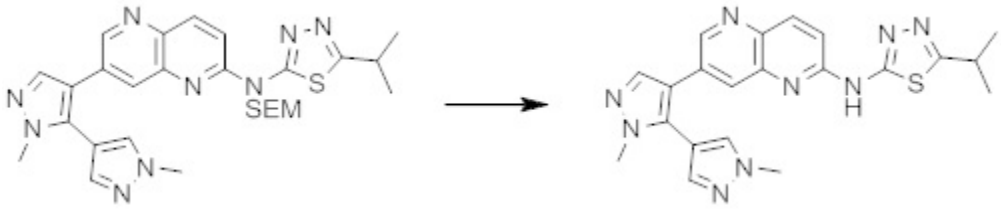


Суспензию N-(7-бром-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил) этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (20 мг), бис(пинаколато)дибора (15 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (3 мг) и ацетата калия (8 мг) в 1,4-диоксане (0,8 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. 4-Бром-1',2-диметил-1'H,2H-3,4'-бипиразол (15 мг), воду (0,1 мл), карбонат натрия (8 мг), и бис

(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (5 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(7-(1',2-диметил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (13 мг).

MS m/z (M+H): 562.

[1286] <0476-3>



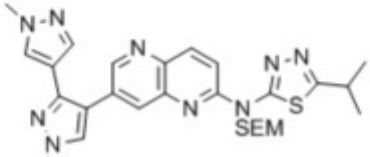
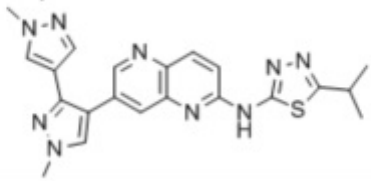
Воду (0,1 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к N-(7-(1',2-диметил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-N-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амину (10 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1',2-диметил-1'H,2H-[3,4'-бипиразол]-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-5-изопропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (8,7 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,58 (1H, ушир.с), 8,19 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,17 (1H, ушир.с), 7,89 (1H, с), 7,57 (1H, с), 7,53 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,97 (3H, с), 3,89 (3H, с), 3,51-3,37 (1H, м), 1,50 (6H, д, J=7,5 Гц).

MS m/z (M+H): 432.

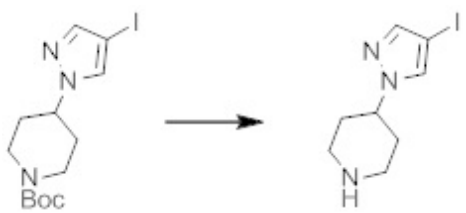
[1287] <Пример 0477>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0476-2 и 0476-3.

Пример No		
0477-1		MSm/z(M+H):562.
0477		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ: 8.70(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=9.0Hz),8.24(1H,d,J=2.1Hz),7.72(1H,s),7.56(1H,s),7.53(1H,s),7.39(1H,d,J=9.0Hz),4.01(3H,s),3.88(3H,s),3.48-3.37(1H,m),1.48(6H,d,J=7.2Hz).
0477-2		MSm/z(M+H):432.

[1288] <Пример 0478>

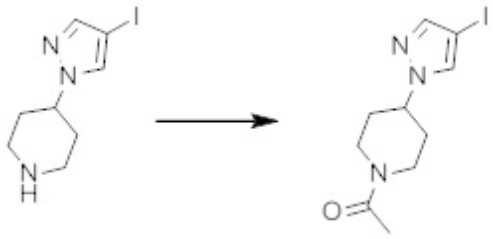
<0478-1>



Воду (1 мл) и трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли к трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилату (745 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин (411 мг).

MS m/z (M+H): 278.

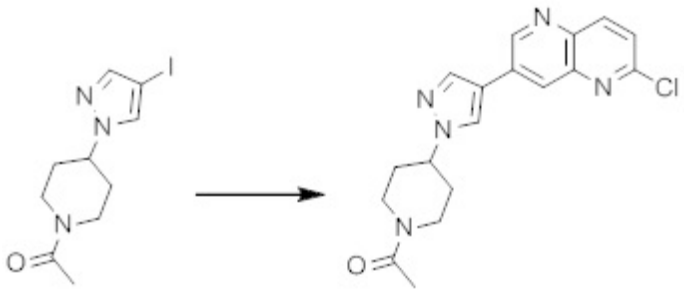
[1289] <0478-2>



Ацетилхлорид (0,051 мл) добавляли к раствору 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (132 мг) и триэтиламина (0,133 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол (150 мг).

MS m/z (M+H): 320.

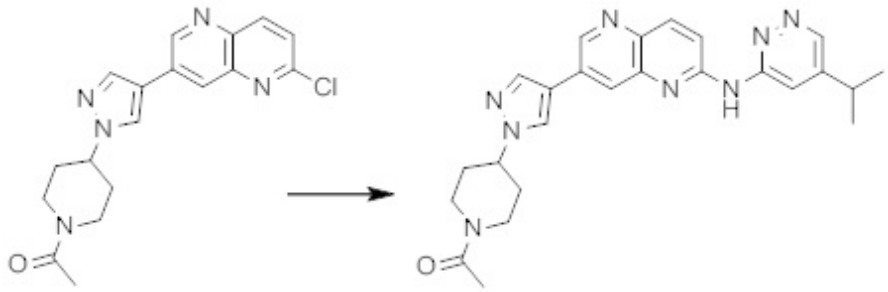
[1290] <0478-3>



Суспензию 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (48 мг), бис(пинаколато)дибора (60 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (16 мг) и ацетата калия (39 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 1-(4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил) этанол (75 мг), карбонат натрия (42 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия (II) (14 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 1-(4-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол (35 мг).

MS m/z (M+H): 356.

[1291] <0478-4>



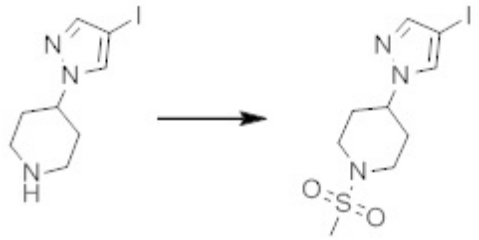
1-(4-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР($CDCl_3$/CD_3OD=4/1):8,88, (2H, ушир.с), 8,73 (1H, ушир.с), 8,10 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,15 (1H, ушир.с), 8,04 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,79-4,71 (1H, м), 4,54-4,43 (1H, м), 4,15-4,02 (1H, м), 3,38-3,28 (3H, м), 3,12-3,02 (1H, м), 2,90-2,79 (1H, м), 2,38-2,22 (1H, м), 2,19 (3H, с), 2,15-1,98 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=7,4 Гц).

MS m/z (M+H): 457.

[1292] <Пример 0479>

<0479-1>

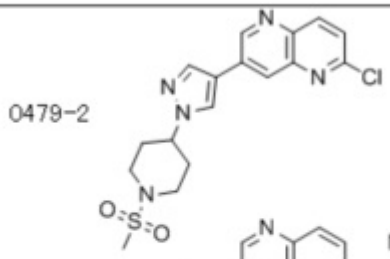
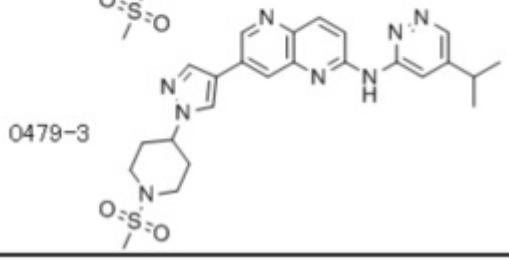


Метансульфонилхлорид (0,057 мл) добавляли к раствору 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил) пиперидина (132 мг) и триэтиламина (0,133 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)пиперидин (151 мг).

MS m/z (M+H): 356.

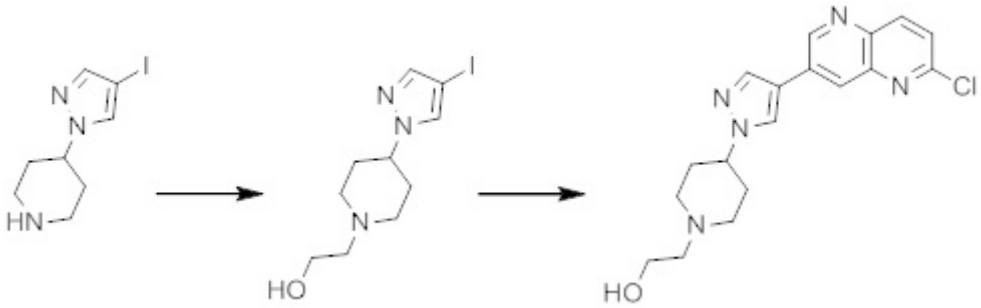
[1293] <0479-2 и 0479-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0015-4.

Пример No		
0479-2		MSm/z(M+H):392.
0479		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 8.88(2H,brs),8.73(1H,brs),8.21(1H,d,J=9.3Hz),8.16(1H,brs),8.06(1H,s),8.00(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),4.48-4.33(1H,m),4.03-3.93(2H,m),3.14-2.94(3H,m),2.91(3H,s),2.42-2.15(4H,m),1.42(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):493.
0479-3		

[1294] <Пример 0480>

<0480-1>



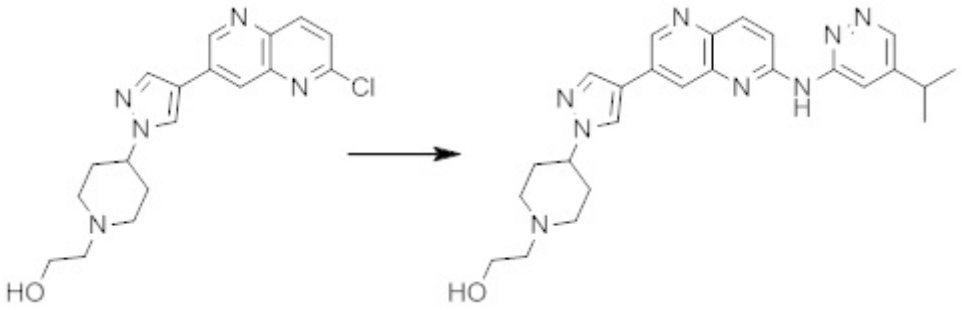
Смесь 4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидина (147 мг), 2-бромэтанола (0,042 мл), карбоната калия (146 мг), тетрагидрофурана (5 мл) и 1,4-диоксана (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-(4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол (250 мг).

MS m/z (M+H): 322.

Суспензию 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (48 мг), бис(пинаколато)дибора (60 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (16 мг) и ацетата калия (39 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 2-(4-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил) этанол (75 мг), карбонат натрия (42 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладий (II) (14 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-(4-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол (30 мг).

MS m/z (M+H): 358.

[1295] <0480-2>



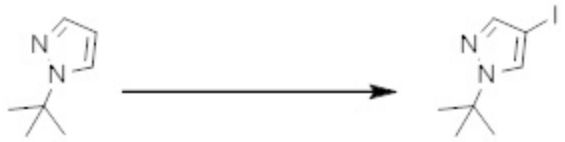
2-(4-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил)этанол получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР($CDCl_3$/CD_3OD=4/1):8,89 (2H, ушир.с), 8,72 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,16 (1H, ушир.с), 8,06 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,33-4,20 (1H, м), 3,71 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,20-3,00 (3H, м), 2,64 (2H, т, J=6,0 Гц), 2,40-2,07 (6H, м), 1,42 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 459.

[1296] <Пример 0481>

<0481-1>

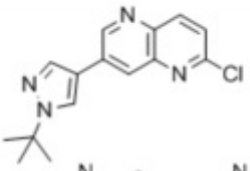
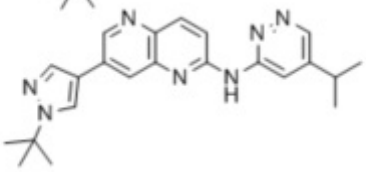


Йод (1,59 г) и нитрат церий-аммония (3,45 г) добавляли к раствору 1-(трет-бутил)-1H-пиразола (1,30 г) в ацетонитриле (6 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали 10% водным раствором гидросульфита натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(трет-бутил)-4-йод-1H-пиразол (487 мг).

MS m/z (M+H): 251.

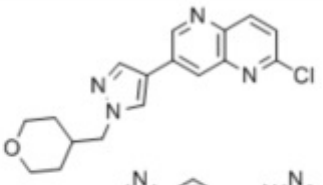
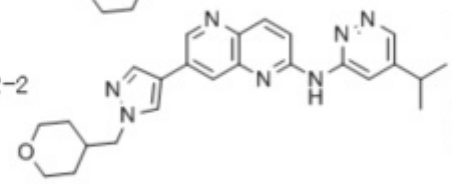
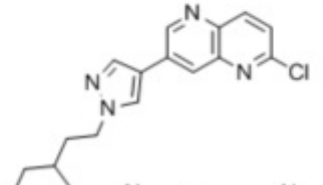
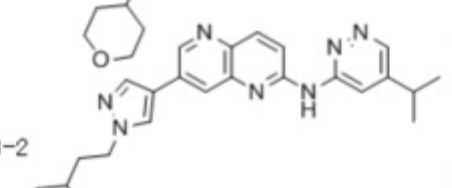
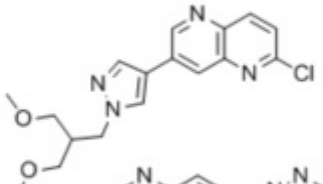
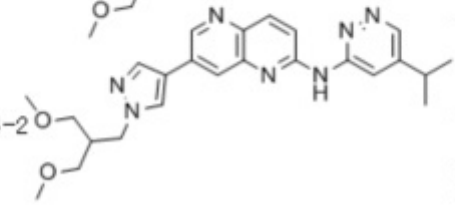
[1297] <0481-2 и 0481-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0015-4.

Пример No		
0481-2		MS m/z (M+H): 287.
0481-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.90(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,brs),8.73(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.3Hz),8.16(1H,d,J=1.8Hz),8.07(1H,s),8.00(1H,s),7.50(1H,d,J=9.3Hz),3.15-2.98(1H,m),1.69(9H,s),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 388.

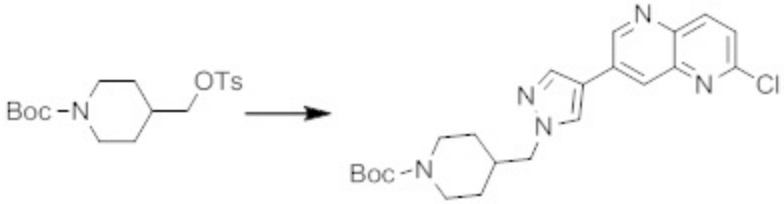
[1298] <Примеры 0482-0484>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0475-1 и 0015-4.

Пример No		
0482	0482-1  0482-2 	MS m/z(M+H):329. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1): 8.88(2H,brs),8.73(1H,brs),8.21(1H,d,J=9.3Hz),8.15(1H,d,J=1.8Hz),8.00(1H,s),7.96(1H,s),7.52(1H,d,J=9.3Hz),4.12(2H,d,J=6.6Hz),3.48-3.35(4H,m),3.12-3.02(1H,m),2.30-2.20(1H,m),1.64-1.54(2H,m),1.52-1.37(2H,m),1.42(6H,d,J=7.2Hz). MS m/z(M+H):430.
0483	0483-1  0483-2 	MS m/z(M+H):343. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1): 8.88(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.3Hz),8.15(1H,brs),7.98(1H,s),7.97(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),4.29(2H,t,J=7.5Hz),3.47-3.34(4H,m),3.12-3.01(1H,m),1.98-1.88(2H,m),1.74-1.65(2H,m),1.65-1.52(1H,m),1.47-1.32(2H,m),1.42(6H,d,J=7.2Hz). MS m/z(M+H):444.
0484	0484-1  0484-2 	MS m/z(M+H):347. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1): 8.90(1H,brs),8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.3Hz),8.14(1H,brs),7.98(1H,s),7.95(1H,s),7.50(1H,d,J=9.3Hz),4.32(2H,d,J=7.2Hz),4.01(6H,s),3.39(4H,d,J=5.4Hz),3.15-3.01(1H,m),2.59-2.44(1H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):448.

[1299] <Пример 0485>

<0485-1>

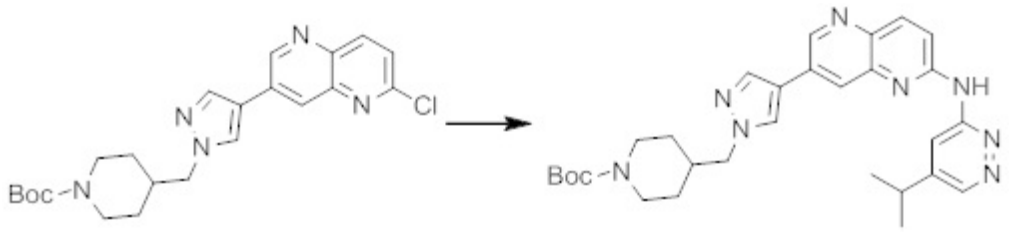


Суспензию трет-бутил 4-((паратолуолсульфонилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (185 мг), 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (115 мг) и карбоната цезия (326 мг) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 1,5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-

гексан), получая, таким образом, трет-бутил 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат (142 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 428.

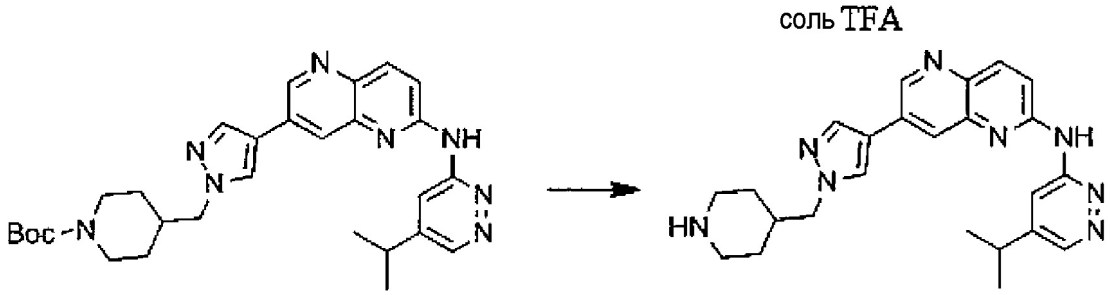
[1300] <0485-2>



Суспензию трет-бутил 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилата (86 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (30 мг), метансульфоната ((2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия (II) (BRETTPHOS PD G3 (название продукта, производитель Sigma-Aldrich Co. LLC.)) (4,5 мг) и карбоната цезия (130 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 1 часа, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этилацетат добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, трет-бутил 4-((4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилат (55 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 529.

[1301] <0485-3>

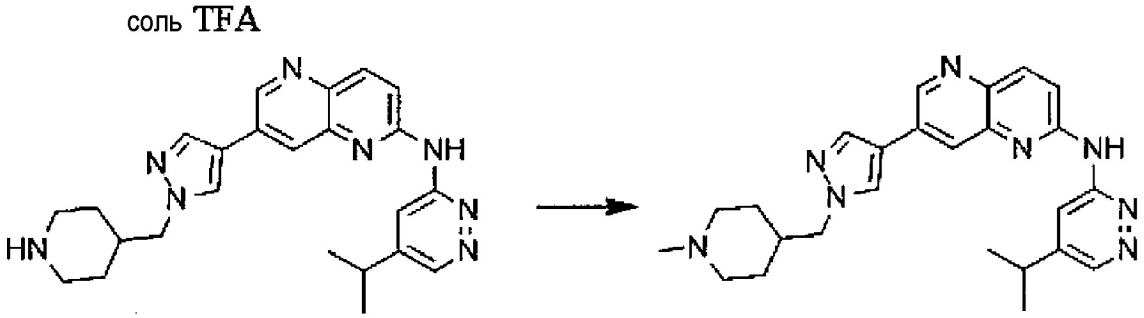


Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к трет-бутил 4-((4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил) пиперидин-1-карбоксилату (50 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, соль трифторуксусной кислоты N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (39 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,16 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,02 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,65-8,54 (3H, м), 8,45-8,36 (2H, м), 8,25 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,15 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,33-3,12 (2H, м), 3,17-3,09 (1H, м), 2,95-2,82 (2H, м), 2,25-2,15 (1H, м), 1,76-1,68 (2H, м), 1,49-1,32(8H, м).

MS m/z (M+H): 429.

[1302] <Пример 0486>

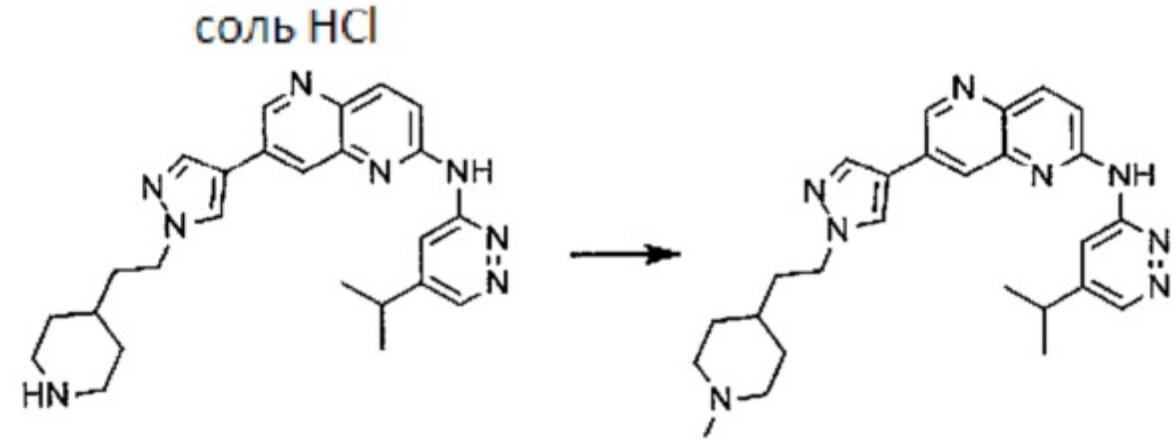


Триэтиламин добавляли к раствору N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина и трифторацетата (20 мг) в дихлорметане (0,25 мл) и метаноле (0,25 мл), а затем доводили до pH 8. К ним добавляли 37% (об./об.) водный раствор формальдегида (0,1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (40 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (13 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, с), 8,50 (1H, с), 8,22-8,18 (3H, м), 7,71 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,07 (2H, д, J=6,3 Гц), 3,09-3,00 (1H, м), 2,78-2,72 (2H, м), 2,14 (3H, с), 1,87-1,78 (3H, м), 1,53-1,47 (2H, м), 1,33 (6H, д, J= 5,7 Гц), 1,29-1,22 (2H, м).

MS m/z (M+H): 443.

[1303] <Пример 0487>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0486.

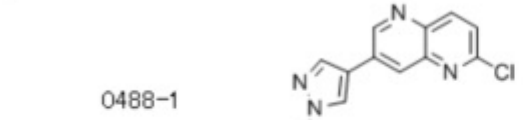
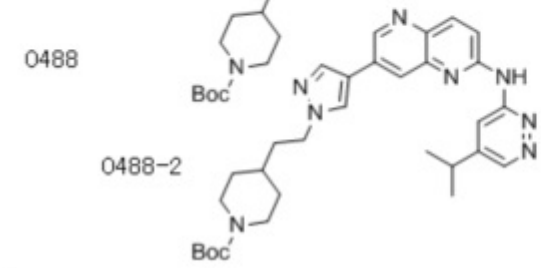
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,71 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, с), 8,53 (1H, с), 8,22-8,17 (3H, м), 7,72 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,22-4,17 (2H, м), 3,09-2,99 (1H, м), 2,75-2,69 (2H, м), 2,11 (3H, с), 1,81-1,73 (4H, м), 1,70-1,64 (2H, м), 1,34 (6H, д, J= 5,7 Гц), 1,24-1,15 (3H, м).

MS m/z (M+H): 457.

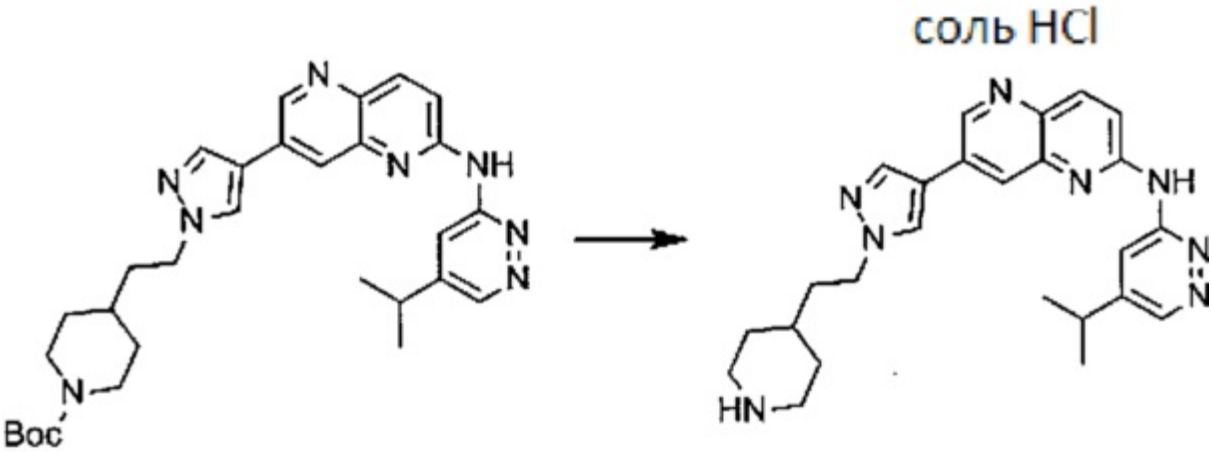
[1304] <Пример 0488>

<0488-1 и 0488-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0485-1 и 0485-2.

Пример No		
0488-1		MSm/z(M+H):442.
0488		
0488-2		MSm/z(M+H):543.

[1305] <0488-3>



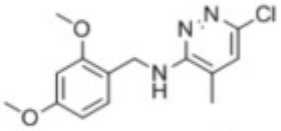
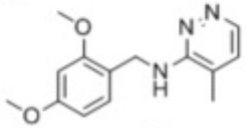
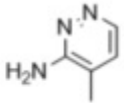
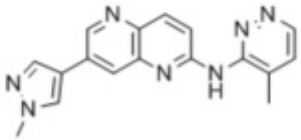
4 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) добавляли к трет-бутил 4-(2-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этил)пиперидин-1-карбоксилату (54 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, хлористоводородную соль N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-(пиперидин-4-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (31 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,29 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,13 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,00-8,95 (2H, м), 8,63 (1H, с), 8,55 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,39 (1H, с), 8,23 (1H, с), 7,88 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,30-4,22 (2H, м), 3,23-3,16 (2H, м), 2,88-2,73 (2H, м), 1,89-1,78 (4H, м), 1,56-1,32(10H, м).

MS m/z (M+H): 443.

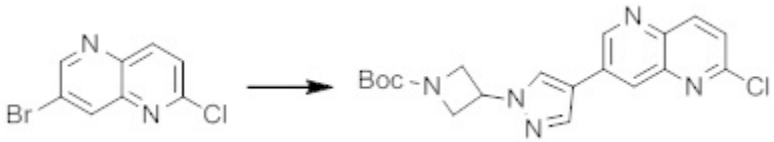
[1306] <Пример 0489>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0014-2, 0295-3, 0295-4, и 0015-4.

Пример No		
0489-1		MS m/z (M+H): 294.
0489-2		MS m/z (M+H): 260.
0489		
0489-3		MS m/z (M+H): 110.
0489-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$): 8.96(1 H,d,J=2.1 Hz),8.81(1 H,d,J=9.3Hz),8.34(1 H,d,J=9.3 Hz),8.11(1 H,d,J=9.3Hz),8.09(1 H,s),7.94(1 H,s),7.82(1 H,s),7.40(1 H,d,J=9.3Hz),4.02(3H,s),2.52(3H,s). MS m/z (M+H): 318.

[1307] <Пример 0490>

<0490-1>

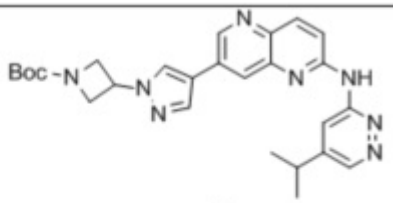
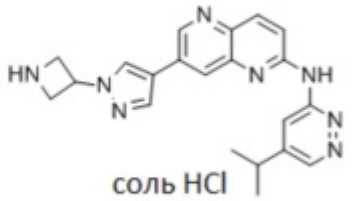
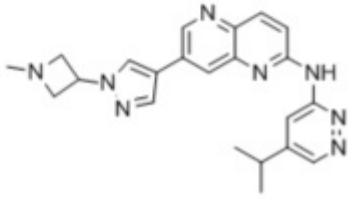


Суспензию 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (183 мг), бис(пинаколато)дибора (190 мг), дихлорида (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (46 мг) и ацетата калия (147 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Трет-бутил 3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (151 мг), карбонат натрия (106 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (18 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 110°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, трет-бутил 3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (63 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 386.

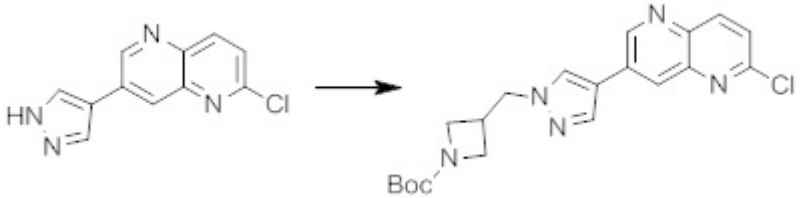
[1308] <0490-2-0490-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0485-2, 0488-3, и 0486.

Пример No		
0490	0490-2	 MSm/z(M+H):487.
	0490-3	 соль HCl MSm/z(M+H):387.
	0490-4	 ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.06(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,s),8.67(1H,s),8.27-8.19(3H,m), 7.71(1H,d,J=9.3Hz),5.06-4.95(1H,m),3.77-3.71 (2H,m),3.47-3.40(2H,m),3.08-2.90(1H,m), 2.35(3H,s),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):401.

[1309] <Пример 0491>

<0491-1>

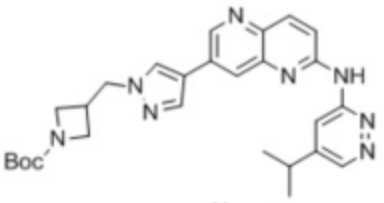
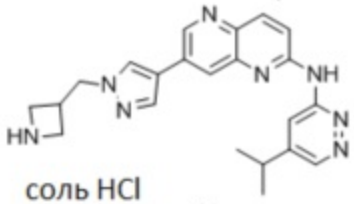
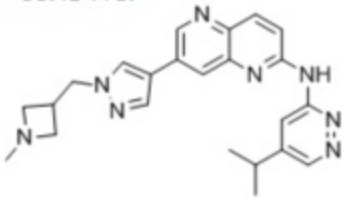


Суспензию 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (115 мг), трет-бутил 3-((паратолуолсульфонилокси)метил)азетидин-1-карбоксилата (205 мг) и карбоната калия (138 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этилацетат добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, трет-бутил 3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил) азетидин-1-карбоксилат (72 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 400.

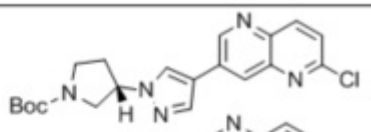
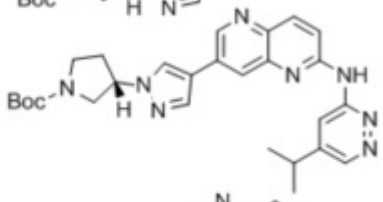
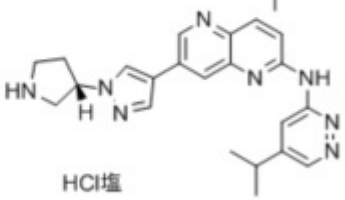
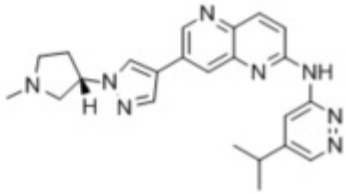
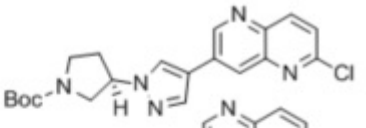
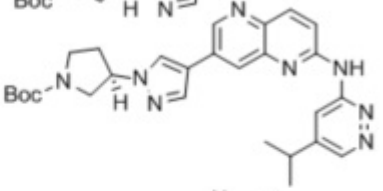
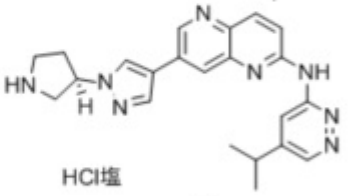
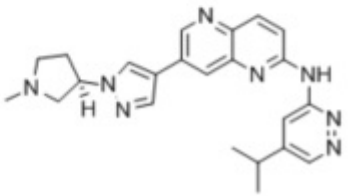
[1310] <0491-2-0491-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0485-2, 0488-3, и 0486.

Пример No			
0491	0491-2		MSm/z(M+H):501.
	0491-3	 соль HCl	MSm/z(M+H):401.
	0491-4		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.71(1H,s),9.04(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,s),8.53(1H,s),8.22-8.17(3H,m), 7.71(1H,d,J=9.3Hz),4.36(2H,d,J=7.2Hz),3.25-3.18(2H,m),3.09-2.93(3H,m),2.85-2.76(1H,m), 2.19(3H,s),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):415.

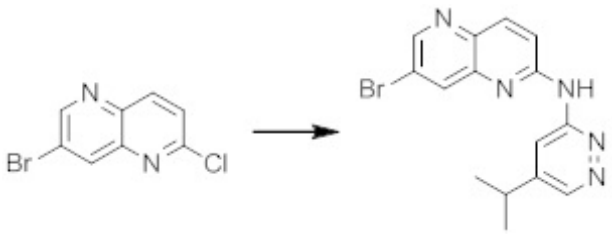
[1311] <Примеры 0492 и 0493>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0491-1, 0485-2, 0488-3, и 0486.

Пример No			
0492	0492-1		MSm/z(M+H):400.
	0492-2		MSm/z(M+H):501.
	0492-3	 HCl塩	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.06(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,s),8.57(1H,s),8.29-8.18(3H,m), 7.71(1H,d,J=9.3Hz),5.01-4.93(1H,m),3.09-2.98 (1H,m),2.97-2.87(1H,m),2.85-2.76(2H,m),2.59-2.51 (1H,m),2.44-2.35(1H,m),2.32(3H,s),2.24-2.12 (1H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):415.
	0492-4		
0493	0493-1		MSm/z(M+H):400.
	0493-2		MSm/z(M+H):501.
	0493-3	 HCl塩	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.06(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,s),8.57(1H,s),8.29-8.18(3H,m), 7.71(1H,d,J=9.3Hz),5.01-4.93(1H,m),3.10-2.98 (1H,m),2.97-2.87(1H,m),2.85-2.76(2H,m),2.58-2.51 (1H,m),2.44-2.35(1H,m),2.32(3H,s),2.24-2.14 (1H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):415.
	0493-4		

[1312] <Пример 0494>

<0494-1>

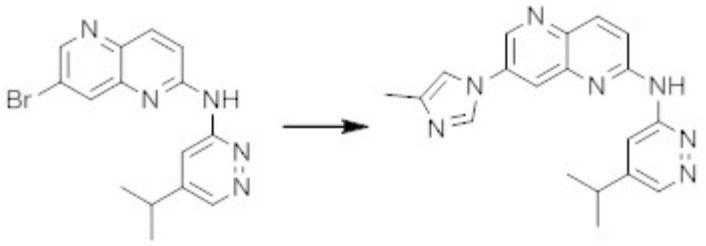


Суспензию 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (1,22 г), 5-изопропилпиридазин-3-амина (755 мг) и трет-бутоксид калия (1,23 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Толуол добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (0,92 г) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 346.

[1313] <0494-2>



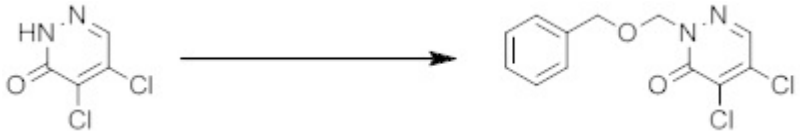
Суспензию трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4,5 мг), 2-(ди-трет-бутилфосфино)-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (4,8 мг) и фосфата калия (63 мг) в толуоле (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 минут в атмосфере азота. 7-Бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (10 мг) и 4-метил-1H-имидазол (7 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 120°C в течение 4 часов. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (0,9 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,65 (1H, с), 8,90-8,83 (3H, м), 8,34 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,01 (1H, д, J= 1,8 Гц), 8,95 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,80 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,18 (1H, с), 3,12-3,01 (1H, м), 2,37 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 346.

[1314] <Пример 0495>

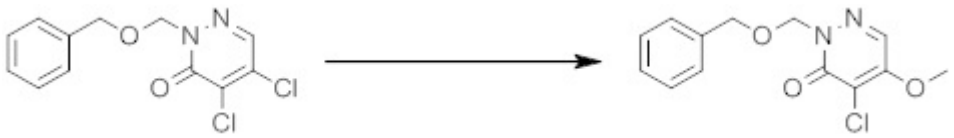
<0495-1>



К смеси 4,5-дихлорпиридазин-3(2H)-она (2,00 г), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1,85 мл) и N-метилпирролидона (24 мл) добавляли ((хлорметокси)метил)бензол (2,17 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-((бензилокси)метил)-4,5-дихлорпиридазин-3(2H)-он (2,82 г).

MS m/z (M+H): 285.

[1315] <0495-2>



Смесь 2-((бензилокси)метил)-4,5-дихлорпиридазин-3(2H)-она (1,82 г), карбоната калия (4,41 г) и метанола (13 мл) перемешивали в течение 1 часа при кипячении с обратным холодильником. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали водой и этилацетатом, получая, таким образом, 2-((бензилокси)метил)-4-хлор-5-метоксипиридазин-3(2H)-он (942 мг).

MS m/z (M+H): 281.

[1316] <0495-3>

Смесь 10% палладий/уголь (100 мг), 2-((бензилокси)метил)-4-хлор-5-метоксипиридазин-3(2H)-она (1,34 г), уксусной кислоты (10 мл) и метанола (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 10 часов в атмосфере водорода (0,8 МПа). Нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-метоксипиридазин-3(2H)-он (611 мг).

MS m/z (M+H): 127.

[1317] <0495-4>

Смесь 5-метоксипиридазин-3(2H)-она (703 мг), фосфорил бромида (4,79 г) и ацетонитрила (55 мл) перемешивали в течение 1 часа при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь по каплям добавляли в водный раствор карбоната натрия при охлаждении на льду, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-бром-5-метоксипиридазин (175 мг).

MS m/z (M+H): 189.

[1318] <0495-5>

25% Аммиачную воду (2 мл) и оксид меди (I) (61 мг) добавляли к раствору 3-бром-5-метоксипиридазина (81 мг) в 1,4-диоксане (2 мл), а затем перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-метоксипиридазин-3-амин (16 мг).

MS m/z (M+H): 126.

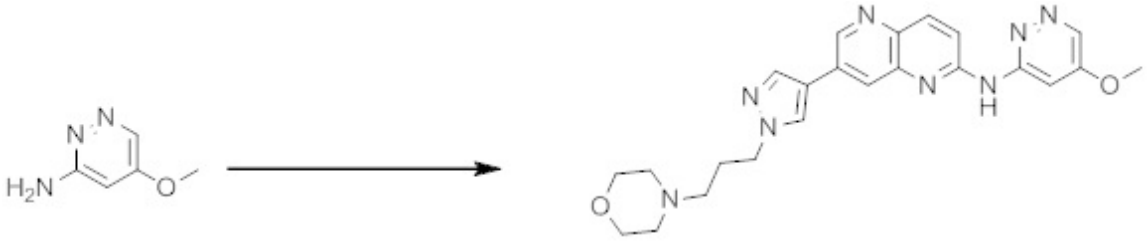
[1319] <0495-6>

N-(5-Метоксипиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,92 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,65 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,95 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,08 (3H, с), 4,02 (3H, с).

MS m/z (M+H): 334.

[1320] <Пример 0496>

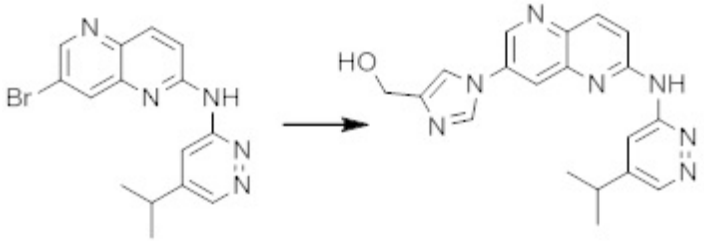


N-(5-Метоксипиридазин-3-ил)-7-(1-(3-морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0495.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,92 (1H, д, J=2,4 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,65 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,95 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,30 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,07 (3H, с), 3,76-3,70 (4H, м), 2,49-2,42 (4H, м), 2,38 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,19-2,09 (2H, м).

MS m/z (M+H): 447.

[1321] <Пример 0497>

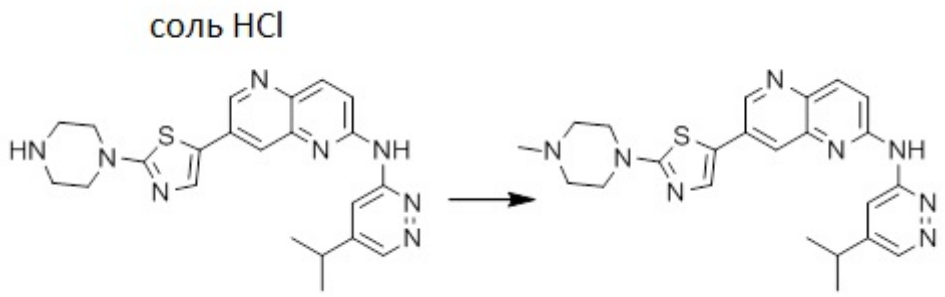


Суспензию 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (17 мг), (1H-имидазол-4-ил)метанола (20 мг), йодида меди (3,1 мг), хинолин-8-ола (2,4 мг) и карбоната цезия (98 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 7 часов в атмосфере азота. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, (1-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)метанол (3,6 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,76 (1H, с), 9,19 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,96 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,91-8,83 (2H, м), 8,46 (1H, с), 8,44-8,42 (1H, м), 7,78-7,69 (1H, м), 7,45 (1H, д, J=9,3 Гц), 5,87 (2H, с), 3,27 (1H, с), 3,10-3,03 (1H, м), 1,48 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 362.

[1322] <Пример 0498>



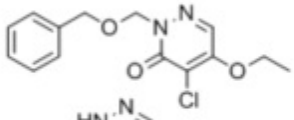
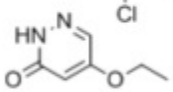
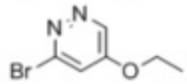
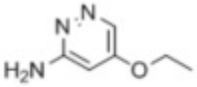
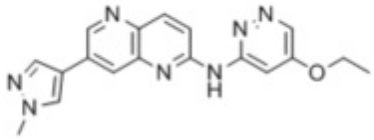
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0486.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,73 (1H, с), 9,01 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,72 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,00 (1H, с), 7,94 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,69 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,54-3,50 (4H, м), 3,08-2,98 (1H, м), 2,47-2,41 (4H, м), 2,25 (3H, с), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 447.

[1323] <Пример 0499>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0495-2, 0495-3, 0495-4, 0495-5, и 0015-4.

Пример No		
0499-1		MS m/z (M+H) 295.
0499-2		MS m/z (M+H) 141.
0499-3		MS m/z (M+H) 203.
0499		
0499-4		MS m/z (M+H) 140.
0499-5		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 10.71 (1H,brs), 9.04 (1H,d,J=2.1Hz), 8.65 (1H,d,J=2.7Hz), 8.50 (1H,d,J=2.7Hz), 8.47 (1H,d), 8.22 (1H,d,J=2.1Hz), 8.21 (1H,d,J=9.3Hz), 8.19 (1H,s), 7.66 (1H,d,J=9.3Hz), 4.33 (2H,q,J=6.9Hz), 3.92 (3H,s), 1.46 (3H,t,J=6.9Hz). MS m/z (M+H) 348.

[1324] <Пример 0500>

<0500-1>

Смесь 5-метоксипиридазин-3(2H)-она (2,35 г), фосфорил бромида (16,0 г) и ацетонитрила (90 мл) перемешивали в течение 6 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь по каплям добавляли в водный раствор карбоната натрия при охлаждении на льду, и к ней добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле

(этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3,5-дибромпиридазин (1,67 г).

MS m/z (M+H): 237.

[1325] <0500-2>

Изопропиламин (6 мл) добавляли к 3,5-дибромпиридазину (148 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После того, как растворитель дистиллировали при пониженном давлении, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 6-бром-N-изопропилпиридазин-4-амин (137 мг).

MS m/z (M+H): 216.

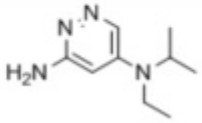
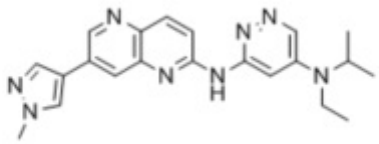
[1326] <0500-3>

60% Гидрид натрия (19 мг) добавляли к смеси 6-бром-N-изопропилпиридазин-4-амина (77 мг), йодэтана (0,050 мл) и N-метилпирролидона (2 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-бром-N-этил-N-изопропилпиридазин-4-амин (22 мг).

MS m/z (M+H): 244.

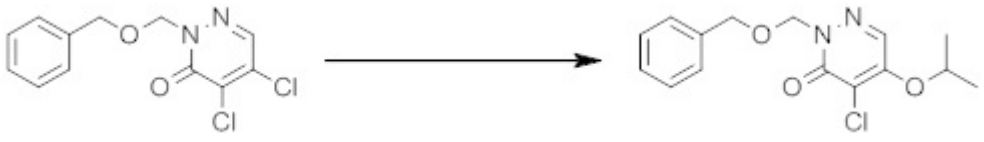
[1327] <0500-4 и 0500-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0495-5 и 0015-4.

Пример No		
0500-4		MS m/z (M+H): 181.
0500-5		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10.12 (1H, brs), 8.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.53 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 8.19 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.43 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.36-4.20 (1H, m), 4.02 (3H, s), 3.48 (2H, q, J=7.2 Hz), 1.41 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (6H, d, J=6.6 Hz). MS m/z (M+H): 389.

[1328] <Пример 0501>

<0501-1>

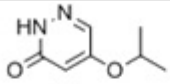
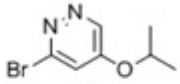
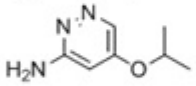
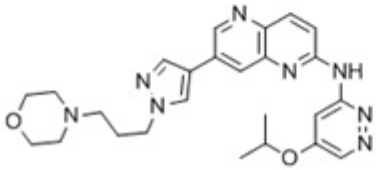


60% Гидрид натрия (141 мг) добавляли к смеси 2-((бензилокси)метил)-4,5-дихлорпиридазин-3(2H)-она (506 мг), 2-пропанола (0,678 мл) и тетрагидрофурана (8 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 5 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-((бензилокси)метил)-4-хлор-5-изопропоксипиридазин-3(2H)-он (140 мг).

MS m/z (M+H): 309.

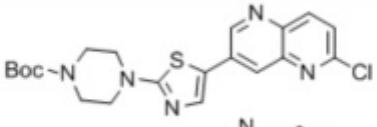
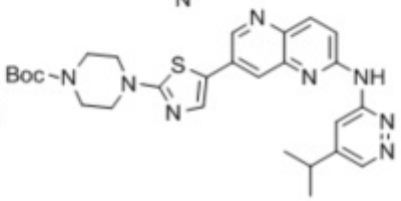
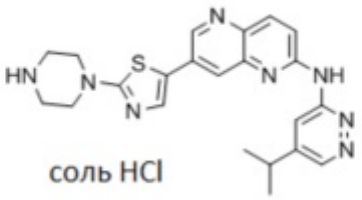
[1329] <0501-2-0501-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0495-3, 0495-4, 0495-5, и 0015-4.

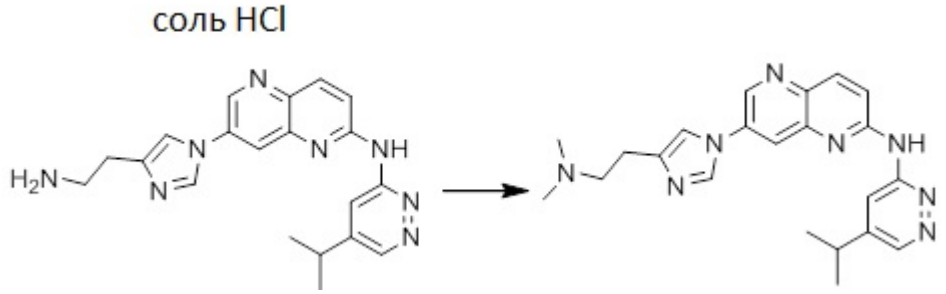
Пример No.		
0501-2		MSm/z(M+H):155.
0501-3		MSm/z(M+H):217.
0501-4		MSm/z(M+H):154.
0501-5		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 9.16(1H,d,J=9.3Hz),8.96(1H,d,J=2.1Hz),8.68(1H,J=6.0Hz),8.36(1H,d,J=9.3Hz),8.13(1H,d,J=2.1Hz),7.96(1H,s),7.85(1H,s),6.75(1H,d,J=6.0Hz),4.84-4.72(1H,m),4.30(2H,t,J=6.6Hz),3.76-3.69(4H,m),2.48-2.41(4H,m),2.37(2H,t,J=6.6Hz),2.11(2H,t,J=6.6Hz),1.51(6H,d,J=6.0Hz). MSm/z(M+H):475.

[1330] <Пример 0502>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0490-1, 0485-2, и 0488-3.

Пример No		
0502-1		MSm/z(M+H):432.
0502-2		MSm/z(M+H):533.
0502-3	 соль HCl	1H-NMR(DMSO-d_6)δ: 9.92(1H,s),9.26(1H,d,J=2.7Hz),9.09(1H,d,J=2.1Hz),8.74(1H,s),8.49(1H,d,J=8.7Hz),8.39(1H,s),8.13(1H,s),7.86(1H,d,J=9.3Hz),3.88-3.80(4H,m),3.30-3.11(5H,m),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):433.

[1331] <Пример 0503>

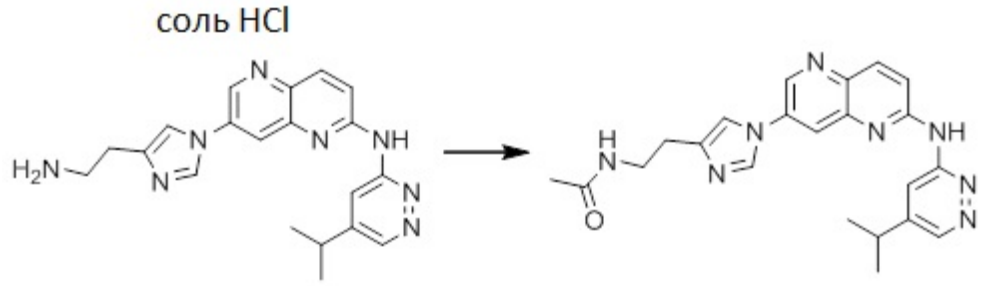


7-(4-(2-(Диметиламино)этил)-1H-имидазол-1-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0486.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,83 (1H, с), 9,11 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,46 (1H, с), 8,33-8,27 (2H, м), 7,80-7,74 (2H, м), 3,09-2,97 (1H, м), 2,74-2,66 (2H, м), 2,60-2,54 (2H, м), 2,21 (6H, с), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 403.

[1332] <Пример 0504>

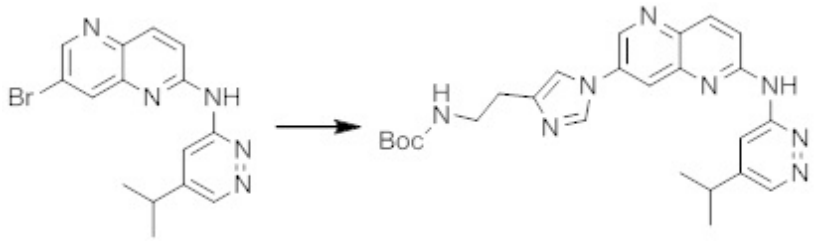


Триэтиламин добавляли к раствору хлористоводородной соли 7-(4-(2-аминоэтил)-1H-имидазол-1-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (10 мг) в ацетонитриле (0,8 мл) и метаноле (0,2 мл), а затем доводили значение pH до 8. К нему добавляли уксусный ангидрид (0,02 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(2-(1-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)этил)ацетамид (3,7 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,84 (1H, с), 9,11 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,49 (1H, с), 8,33-8,27 (2H, м), 7,99-7,92 (1H, м), 7,82-7,74 (2H, м), 3,90-3,35 (2H, м), 3,10-2,98 (1H, м), 2,74-2,65 (2H, м), 1,82 (3H, с), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 417.

[1333] <Пример 0505>



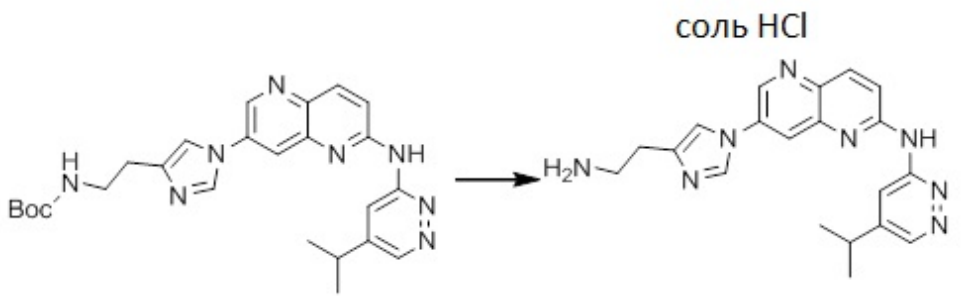
Трет-бутил (2-(1-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)этил)карбамат получали в виде белого твердого вещества так же, как

описано в примере 0494 за исключением того, что трет-бутил (2-(1H-имидазол-4-ил) этил)карбамат использовали вместо 4-метил-1H-имидазола, используемого в Примере 0494-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,84 (1H, с), 9,11 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,49 (1H, с), 8,33-8,27 (2H, м), 7,81-7,72 (2H, м), 6,96-6,88 (1H, м), 3,30-3,23 (2H, м), 3,10-2,98 (1H, м), 2,73-2,65 (2H, м), 1,39 (9H, с), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 475.

[1334] <Пример 0506>



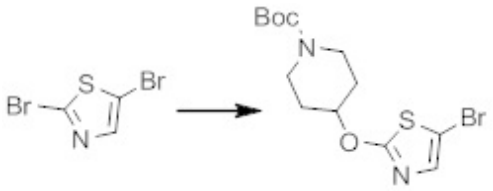
Хлористоводородную соль 7-(4-(2-аминоэтил)-1H-имидазол-1-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0488-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,95 (1H, с), 9,33 (1H, д, J=2,7 Гц), 9,15-9,09 (2H, м), 8,61-8,55 (2H, м), 8,51-8,47 (1H, м), 8,40 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,33-3,13(5H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 375.

[1335] <Пример 0507>

<0507-1>

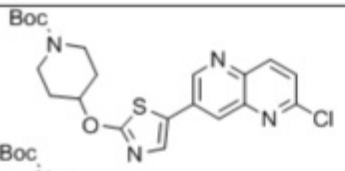
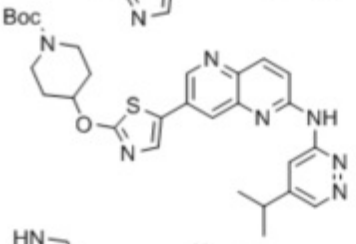
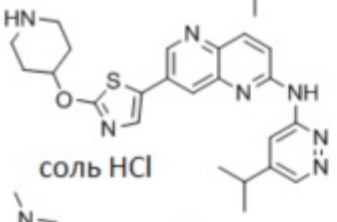
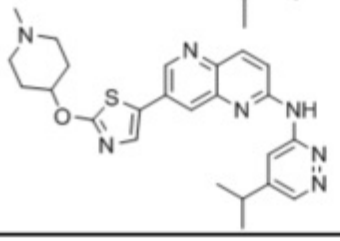


60% Гидрид натрия (200 мг) добавляли к раствору 2,5-дибромтиазола (0,97 г) в N,N-диметилформамиде (10 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К ним добавляли трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (1,01 г), а затем перемешивали при 70°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, трет-бутил 4-((5-бромтиазол-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (1,16 г) в виде белого твердого вещества.

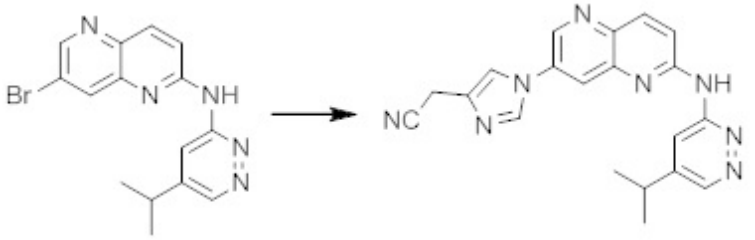
MS m/z (M+H): 365.

[1336] <0507-2-0507-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0490-1, 0485-2, 0488-3, и 0486.

Пример No		
0507-2		MS m/z (M+H): 447.
0507-3		MS m/z (M+H): 548.
0507 0507-4 соль HCl		MS m/z (M+H): 448.
0507-5		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.78 (1H, s), 9.02 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.88 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.72 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.10 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=9.3 Hz), 5.09-5.03 (1H, m), 3.08-3.00 (1H, m), 2.80-2.81 (2H, m), 2.62-2.56 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.10-2.00 (2H, m), 1.99-1.85 (2H, m), 1.33 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 462.

[1337] <Пример 0508>

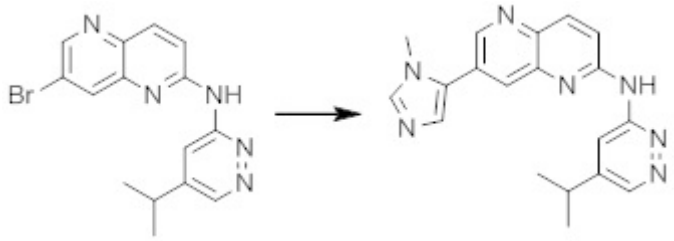


2-(1-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-имидазол-4-ил)ацетонитрил получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0494-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,87 (1H, с), 9,12 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,89 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,31 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,99 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,06 (1H, с), 3,83 (2H, с), 3,09-2,99 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 371.

[1338] <Пример 0509>

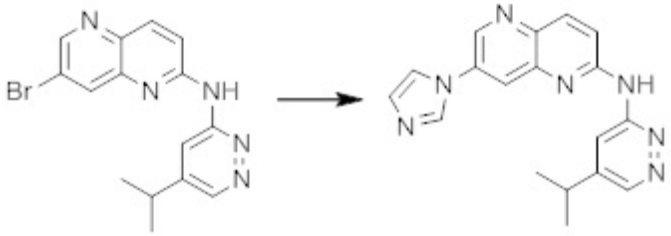


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0490-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,79 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, с), 8,73 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,22 (1H, д, J=1,2 Гц), 7,86 (1H, с), 7,80 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,39 (1H, с), 3,84 (3H, с), 3,08-2,97 (1H, м), 1,31 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 346.

[1339] <Пример 0510>



7-(1H-имидазол-1-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0494-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,85 (1H, с), 9,14 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,89 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,57 (1H, с), 8,38 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,31 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,06 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,21 (1H, с), 3,09-2,99 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=7,5 Гц).

MS m/z (M+H): 332.

[1340] <Пример 0511>

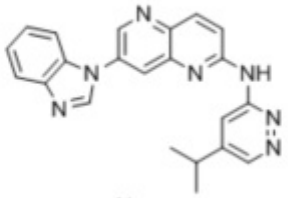
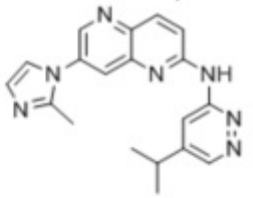
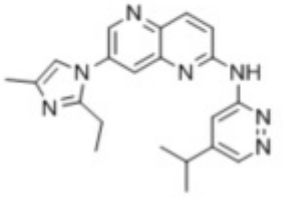
(1-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиперидин-4-ил) метанол получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0846.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,80-8,75 (1H, м), 8,75-8,71 (1H, м), 8,66-8,63 (1H, м), 8,53-8,47 (1H, м), 8,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,33-7,30 (1H, м), 7,27-7,25 (1H, м), 3,98-3,91 (2H, м), 3,62-3,55 (2H, м), 3,06-2,94 (1H, м), 3,00-2,89 (2H, м), 1,98-1,91 (2H, м), 1,82-1,72 (1H, м), 1,57-1,38 (2H, м), 1,51-1,40 (1H, м), 1,39 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 379.

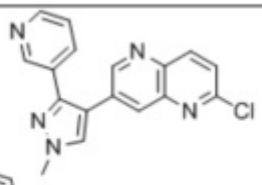
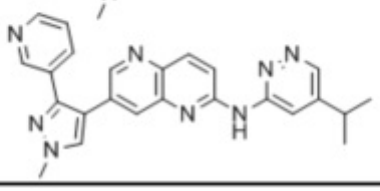
[1341] <Примеры 0512-0514>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0494-2.

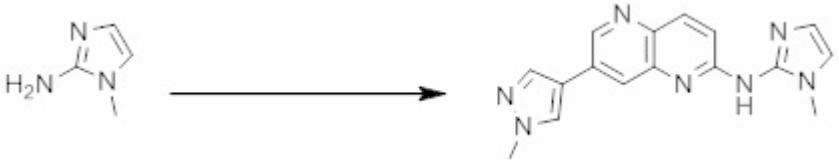
Пример No		
0512		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.91(1H,s),9.10(1H,d,J=2.7Hz),8.80(1H,d,J=2.1Hz), 8.79-8.75(2H,m),8.48(1H,d,J=9.0Hz),8.39 (1H,d,J=9.0Hz),7.88-7.81(2H,m),7.78-7.72(1H,m), 7.41-7.35(2H,m),3.07-2.97(1H,m),1.30(6H,d,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):382.
0513		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.90(1H,s),8.88-8.83(2H,m),8.75(1H,d,J=1.8Hz),8.35 (1H,d,J=9.6Hz),8.29(1H,d,J=2.7Hz),7.84(1H,d,J=9.3Hz), 7.54(1H,s),7.02(1H,s),3.08-2.95(1H,m),2.39(3H,s), 1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):346.
0514		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.89 (1H,s),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.80-8.75(2H,m), 8.34(1H,d,J=9.3Hz),8.21(1H,d,J=2.1Hz),7.82(1H,d,J=9.0 Hz),7.19(1H,s),3.07-2.96(1H,m),2.67(2H,q,J=7.2Hz), 2.16(3H,s),1.30(6H,d,J=6.6Hz),1.18(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):374.

[1342] <Пример 0515>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0015-4.

Пример No		
0515-1		MSm/z(M+H):322.
0515		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 10.14(1H,brs),8.91(1H,d,J=1.4Hz),8.80(1H,s),8.79(1H,s) ,8.67(1H,d,J=2.7Hz),8.59-8.52(2H,m),8.24 (1H,d,J=9.3Hz),7.86-7.79(2H,m),7.72(1H,s),7.27 (1H,d,J=9.3Hz),4.08(3H,s),3.04-2.92(1H,m), 1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):423.
0515-2		

[1343] <Пример 0516>



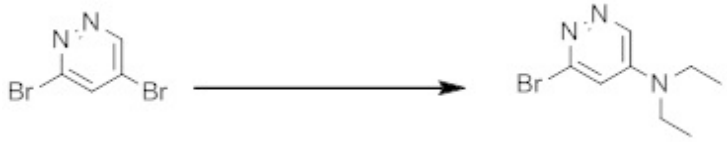
N-(1-Метил-1H-имидазол-2-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,60 (1H, ушир.с), 7,89 (1H, с), 7,78 (1H, с), 7,71 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,61 (1H, ушир.с), 7,00 (1H, ушир.с), 6,94 (1H, ушир.с), 6,74 (1H, ушир.с),4,00 (3H, с), 3,68 (3H, с).

MS m/z (M+H): 306.

[1344] <Пример 0517>

<0517-1>

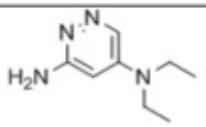
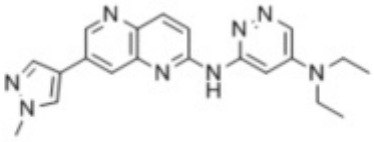


Смесь 3,5-дибромпиридазина (150 мг), диэтиламина (2 мл) и тетрагидрофурана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-бром-N,N-диэтилпиридазин-4-амин (60 мг).

MS m/z (M+H): 230.

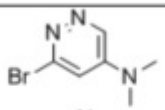
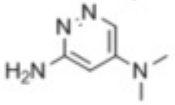
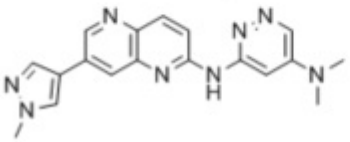
[1345] <0517-2 и 0517-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0495-5 и 0015-4.

Пример No		
0517	0517-2	 MS m/z (M+H): 167.
	0517-3	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9.66 (1H, brs), 8.86 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.46 (1H, brs), 8.37 (1H, brs), 8.18 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.01 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.63 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.02 (3H, s), 3.54 (4H, q, J=6.6 Hz), 1.36 (6H, t, J=6.6 Hz). MS m/z (M+H): 375.

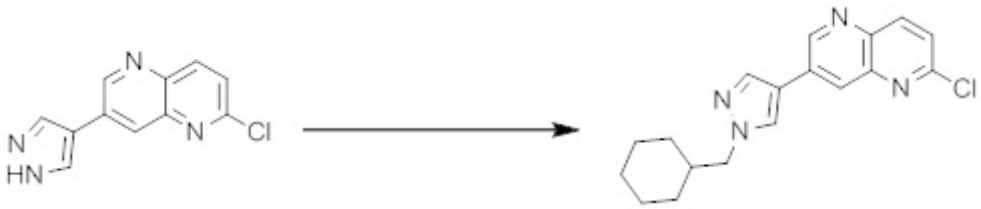
[1346] <Пример 0518>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0517-1, 0495-5, и 0015-4.

Пример No		
0518	0518-1	 MS m/z (M+H): 202.
	0518-2	 MS m/z (M+H): 139.
	0518-3	 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.16 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.92 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.02 (3H, s), 3.20 (6H, s). MS m/z (M+H): 347.

[1347] <Пример 0519>

<0519-1>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (20 мг), (бромметил)циклогексана (0,024 мл), карбоната цезия (56 мг) и N,N-диметилформамида перемешивали в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником. После того, как к реакционной

смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (31 мг).

MS m/z (M+H): 327.

[1348] <0519-2>

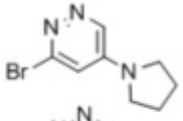
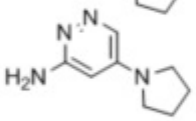
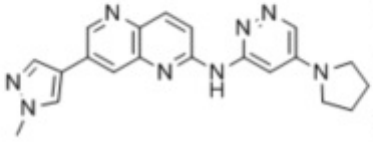
7-(1-(Циклогексилметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,82 (2H, с), 8,24 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,96 (1H, с), 7,80 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,04 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,16-2,95 (1H, м), 2,05-1,88 (1H, м), 1,82-1,63 (4H, м), 1,42 (6H, д, J=7,5 Гц), 1,36-1,15 (4H, м), 1,11-0,93 (2H, м).

MS m/z (M+H): 428.

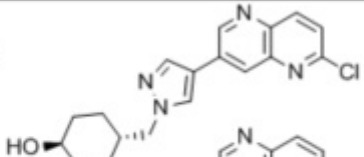
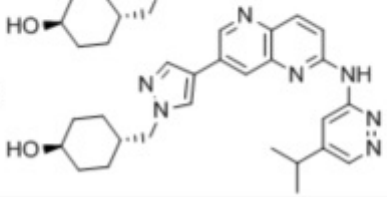
[1349] <Пример 0520>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0517-1, 0495-5, и 0015-4.

Пример No			
0520	0520-1		MS m/z (M+H): 228.
	0520-2		MS m/z (M+H): 165.
	0520-3		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 10.26 (1H, brs), 8.99 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.45 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.18 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.14 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.90 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.65 (1H, d, J=9.3 Hz), 3.92 (3H, s), 3.49-3.38 (4H, m), 2.06-1.98 (4H, m). MS m/z (M+H): 373.

[1350] <Пример 0521>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0519-1 и 0015-4.

Пример No			
0521	0521-1		MS m/z (M+H): 343.
	0521-2		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 8.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.85 (1H, brs), 8.81 (1H, brs), 8.25 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.10 (1H, brs), 7.97 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.68 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.13-2.99 (1H, m), 2.08-1.54 (5H, m), 1.42 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.38-1.04 (4H, m). MS m/z (M+H): 444.

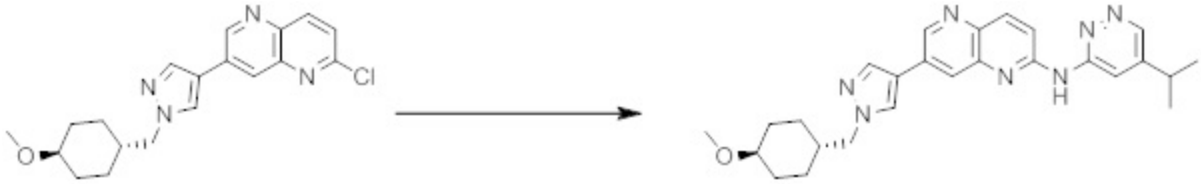
[1351] <Пример 0522>

<0522-1>

60% Гидрид натрия (6 мг) добавляли к смеси (1r,4r)-4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклогексанола (10 мг), йодметана (0,008 мл) и N,N-диметилформамида (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором натрия, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (17 мг).

MS m/z (M+H): 357.

[1352] <0522-2>



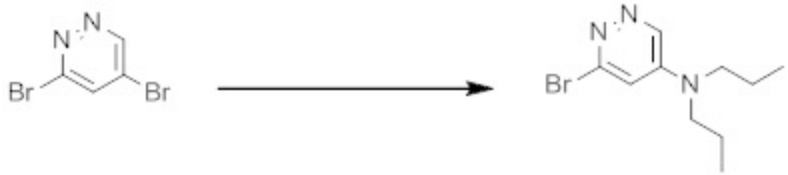
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,81 (2H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,97 (1H,с,), 7,81 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,78 (2H, ушир.с), 4,06 (2H, д, J=7,2 Гц), 3,35 (3H, с), 3,19-3,00 (1H, м), 2,15-2,07 (2H, м), 1,82-1,73 (2H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,35-1,03(5H, м).

MS m/z (M+H): 458.

[1353] <Пример 0523>

<0523-1>

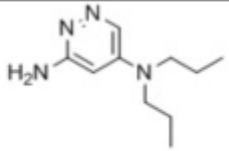
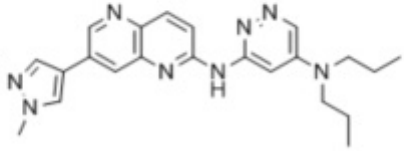


Дипропиламин (0,5 мл) добавляли к 3,5-дибромпиридазину (50 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-бром-N,N-дипропилпиридазин-4-амин (42 мг).

MS m/z (M+H): 258.

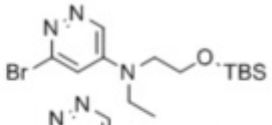
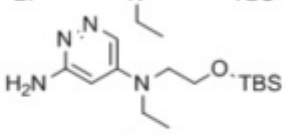
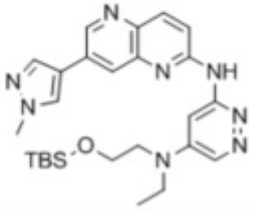
[1354] <0523-2 и 0523-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0495-5 и 0015-4.

Пример No		
0523	0523-2 	MSm/z(M+H):195.
	0523-3 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.87(1H,brs),8.43(1H,brs),8.39(1H,brs),8.18(1H,d,J=9.3Hz),8.03(1H,d,J=brs),7.89(1H,s),7.78(1H,s),7.54(1H,d,J=9.3Hz),4.02(3H,s),3.43(4H,t,J=7.8Hz),1.88-1.72(4H,m),1.26(6H,t,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):403.

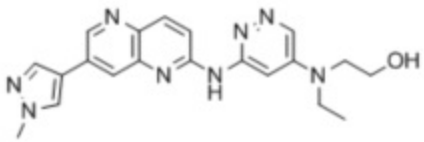
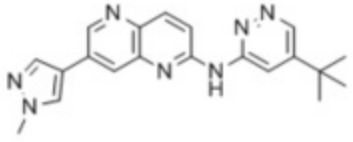
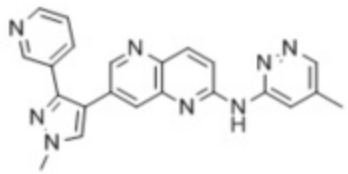
[1355] <Пример 0524>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0517-1, 0495-5, и 0015-4.

Пример No		
0524	0524-1 	MSm/z(M+H):360.
	0524-2 	MSm/z(M+H):297.
	0524-3 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.86(1H,brs),8.51(1H,brs),8.39(1H,brs),8.19(1H,d,J=8.7Hz),8.00(1H,d,J=1.8Hz),7.89(1H,s),7.78(1H,s),7.20(1H,d,J=8.7Hz),4.02(3H,s),3.92(2H,t,J=5.1Hz),3.67(4H,m),1.37(3H,t,J=6.6Hz),0.86(9H,s),0.31(6H,s). MSm/z(M+H):505.

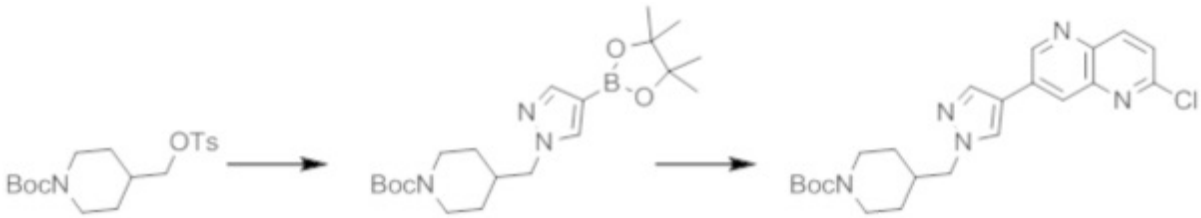
[1356] <Примеры от 0525 до 0527>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No		
0525		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 9.18(1H,d,J=2.4Hz),8.83(1H,m),8.76(1H,d,J=2.4Hz),8.47(1H,s),8.43(1H,s),8.41(1H,d,J=9.0Hz),8.16(1H,s),7.46(1H,d,J=9.0Hz),3.94(3H,s),3.86-3.26(6H,m),1.23(3H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):391.
0526		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.68(1H,s),9.03(1H,d,J=2.1Hz),9.02(1H,J=2.1Hz),8.76(1H,d,J=2.1Hz),8.45(1H,s,),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.16(1H,s),8.10(d,J=2.1Hz),7.75(1H,d,J=9.3Hz),3.93(3H,s),1.40(9H,s). MSm/z(M+H):360.
0527		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.80(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,brs),8.64(1H,d,J=2.7Hz),8.57(1H,dd,J=5.1,2.7Hz),8.47(2H,brs),8.23(1H,d,J=9.0Hz),8.00(1H,d,J=2.1Hz),7.81(1H,dt,J=5.1,2.1Hz),7.71(1H,d,J=9.0Hz),7.71(1H,s),4.07(3H,s),2.42(3H,s). MSm/z(M+H):395.

[1357] <Пример 0528>

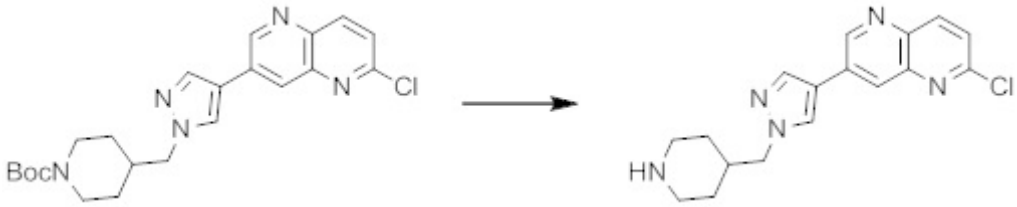
<0528-1>



Трет-бутил 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилат получали так же, как описано в примере 0471-1, за исключением того, что трет-бутил 4-((тозилокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат использовали вместо 1-бром-2-метоксиэтана, используемого в примере 0471-1.

MS m/z (M+H): 428.

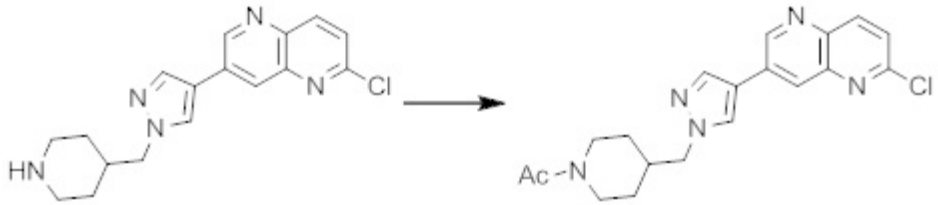
[1358] <0528-2>



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к смеси трет-бутил 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,51 г), воды (0,1 мл) и дихлорметана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (540 мг).

MS m/z (M+H): 328.

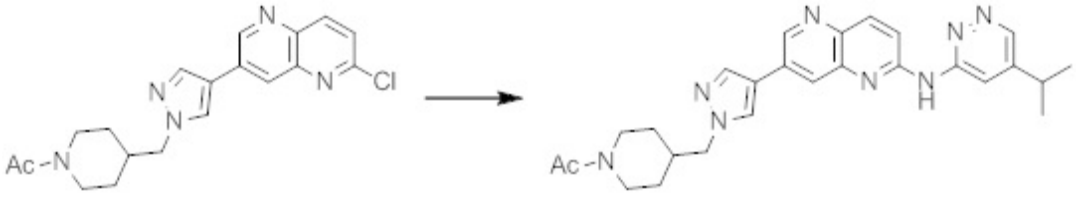
[1359] <0528-3>



Ацетилхлорид (0,008 мл) добавляли к раствору 2-хлор-7-(1-(пиперидин-4-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (23 мг) и триэтиламина (0,020 мл) в дихлорметане (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанол (8,5 мг).

MS m/z (M+H): 370.

[1360] <0528-4>



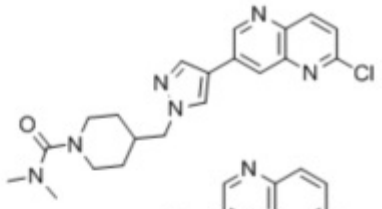
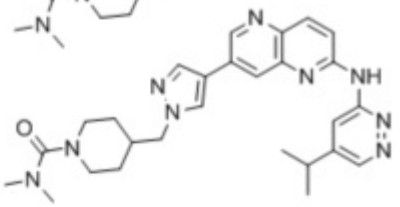
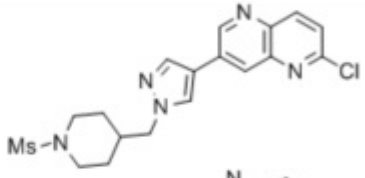
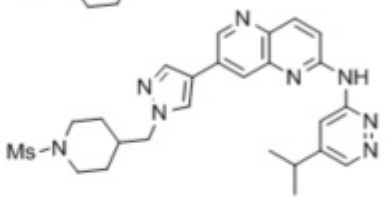
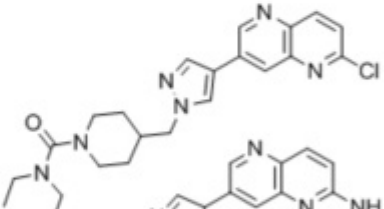
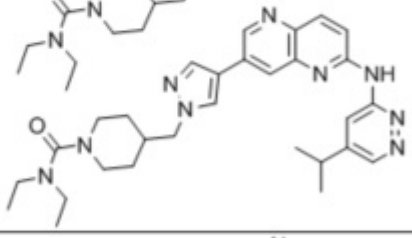
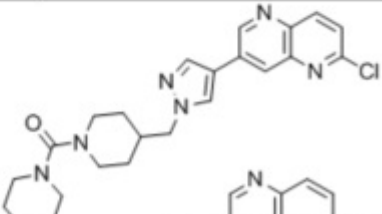
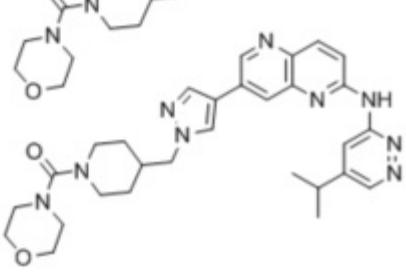
1-(4-((4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)этанол получали так же, как описано в примере 0015-4.

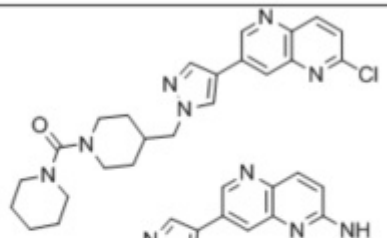
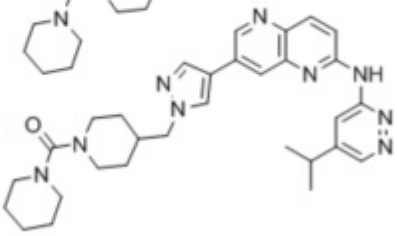
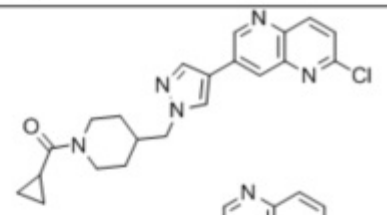
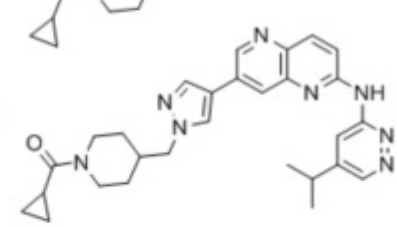
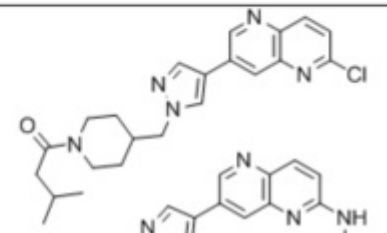
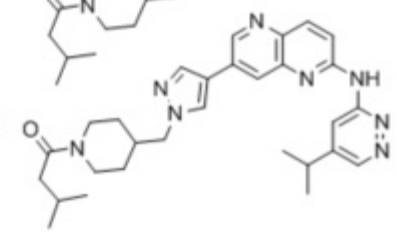
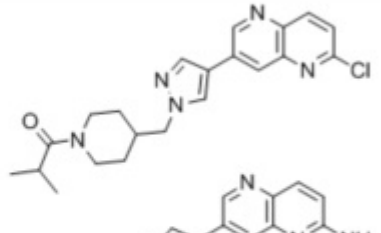
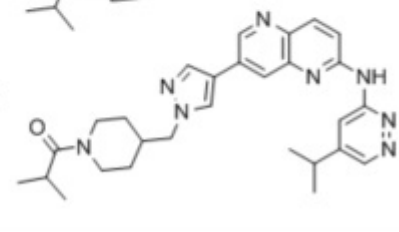
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,72 (1H, ушир.с), 8,94-8,91 (2H, м), 8,84 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,98 (1H,с,), 7,81 (1H, с), 7,74 (1H,J=9,3 Гц), 4,74-4,64 (1H, м), 4,15-4,06 (2H, м), 3,91-3,80 (1H, м), 3,13-2,99 (2H, м), 2,62-2,49 (1H, м), 2,35-2,18 (1H, м), 2,09 (3H, с), 1,77-1,60 (2H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,36-1,18 (2H, м).

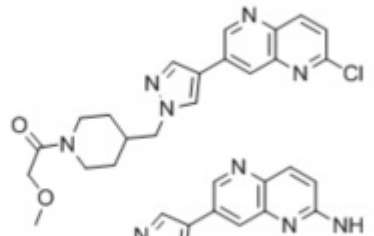
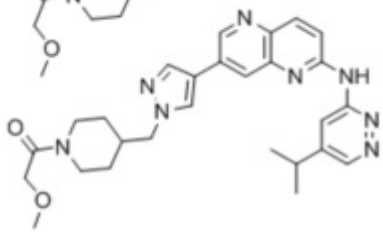
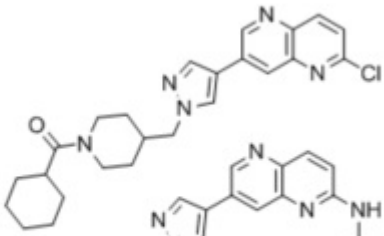
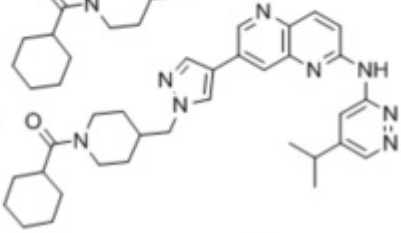
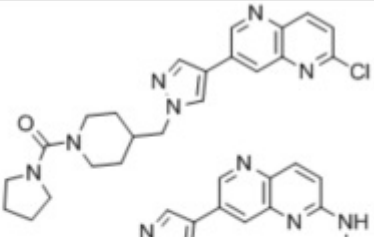
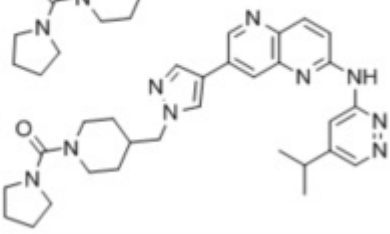
MS m/z (M+H): 471.

[1361] <Примеры 0529-0539>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0528-3 и 0015-4.

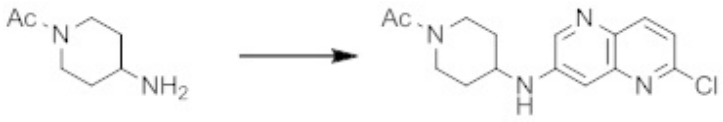
Пример No		
0529	0529-1   0529-2	MSm/z(M+H):399. ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 10.01(1H,brs),8.97(1H,d,J=2.1Hz),8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.84(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.98(1H,s),7.81(1H,s),7.79(1H,d,J=9.3Hz),4.10(2H,d,J=7.5Hz),3.76-3.66(2H,m),3.13-3.02(1H,m),2.78-2.70(2H,m),2.82(6H,s),2.25-2.13(1H,m),1.72-1.60(2H,m),1.44(6H,d,J=6.6Hz),1.41-1.23(2H,m). MSm/z(M+H):500.
0530	0530-1   0530-2	MSm/z(M+H):406. ^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1)δ : 8.88(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.3Hz),8.15(1H,brs),8.01(1H,s),7.98(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),4.19-4.12(2H,m),3.88-7.79(2H,m),3.13-2.99(1H,m), 2.81(3H,s),2.78-2.65(2H,m),2.23-2.06(1H,m),1.83-1.73(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz),1.29-1.23(2H,m). MSm/z(M+H):507.
0531	0531-1   0531-2	MSm/z(M+H):427. ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,brs),8.49(1H,s),8.24-8.19(3H,m),7.70 (1H,d,J=9.3Hz),4.09(2H,d,J=7.2Hz),3.48-3.02(9H,m), 2.14-1.90(1H,m),1.58-1.46(2H,m),1.33 (6H,d,J=7.2Hz),1.27-1.14(2H,m),1.02(6H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):528.
0532	0532-1   0532-2	MSm/z(M+H):441. ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.70(1H,brs),8.93(1H,d,J=2.1Hz),8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.83(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.98(1H,s,),7.80(1H,s),7.73(1H,d,J=9.3Hz),4.10(2H,d,J=7.2Hz),3.80-3.70(2H,m),3.67(4H,t,J=4.5Hz), 3.25(4H,t,J=4.5Hz),3.13-3.02(1H,m),2.86-2.73 (2H,m),2.28-2.10(1H,m),1.72-1.62(2H,m), 1.43(6H,d,J=7.2Hz),1.38-1.24(2H,m). MSm/z(M+H):542.

Пример No		
0533	0533-1 	MSm/z(M+H):439.
	0533-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.98(1H,brs),8.96(1H,d,J=2.1Hz),8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.83(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.97(1H,s),7.81(1H,s),7.79(1H,d,J=9.3Hz),4.10(2H,d,J=6.6Hz),3.75-3.66(2H,m),3.22-3.14(4H,m),3.13-3.02(1H,m),2.82-2.70(2H,m),2.26-2.09(1H,m),1.72-1.58(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz),1.40-1.23(4H,m). MSm/z(M+H):540.
0534	0534-1 	MSm/z(M+H):396.
	0534-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.38(1H,brs),8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.88(1H,brs),8.83(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=9.0Hz),8.11(1H,d,J=2.1Hz),7.98(1H,s),7.81(1H,s),7.67(1H,d,J=9.0Hz),4.78-4.60(2H,m),4.33-4.06(4H,m),3.13-3.01(1H,m),2.68-2.52(1H,m),2.37-2.20(1H,m),1.80-1.66(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz),1.36-1.23(2H,m),1.01-0.94(2H,m),0.79-0.71(2H,m). MSm/z(M+H):497.
0535	0535-1 	MSm/z(M+H):412.
	0535-2 	δ 8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,brs),8.83(1H,d,J=2.1Hz),8.25(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.98(1H,s),7.81(1H,s),7.64(1H,d,J=9.3Hz),4.78-4.64(2H,m),4.15-4.07(2H,m),3.98-3.87(2H,m),3.13-2.97(1H,m),2.62-2.49(1H,m),2.21(2H,d,J=6.6Hz),2.18-2.03(1H,m),1.76-1.67(2H,m),1.43(6H,d,J=7.2Hz),1.35-1.18(2H,m),0.97(6H,d,J=6.0Hz). MSm/z(M+H):513.
0536	0536-1 	MSm/z(M+H):398.
	0536-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.48(1H,brs),8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.91(1H,d,J=2.1Hz),8.83(1H,brs),8.25(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,brs),7.98(1H,s),7.81(1H,s),7.69(1H,d,J=9.3Hz),4.78-4.64(2H,m),4.14-4.06(2H,m),4.03-3.93(2H,m),3.13-2.96(1H,m),2.88-2.74(1H,m),2.36-2.20(1H,m),1.78-1.67(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz),1.26(6H,d,J=6.3Hz),1.32-1.09(2H,m). MSm/z(M+H):499.

Пример No		
0537	0537-1  0537-2 	MS m/z (M+H): 400. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.90 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.25 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.71-4.59 (1H, m), 4.18-4.02 (2H, m), 4.11 (2H, s), 3.98-3.88 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.13-2.94 (2H, m), 2.68-2.54 (1H, m), 2.36-2.20 (1H, m), 1.78-1.67 (2H, m), 1.43 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.36-1.22 (2H, m). MS m/z (M+H): 501.
0538	0538-1  0538-2 	MS m/z (M+H): 438. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 8.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.89 (1H, brs), 8.83 (2H, brs), 8.25 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.98 (1H, s) 7.81 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.78-4.64 (1H, m), 4.14-4.06 (2H, m), 4.02-3.90 (2H, m), 3.12-2.95 (2H, m), 2.59-2.40 (1H, m), 2.34-2.18 (1H, m), 1.85-1.63 (8H, m), 1.42 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.35-1.16 (6H, m). MS m/z (M+H): 539.
0539	0539-1  0539-2 	MS m/z (M+H): 425. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10.07 (1H, brs), 8.96 (1H, brs), 8.92 (1H, brs), 8.83 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.97 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.79 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.10 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.86-3.76 (2H, m), 3.39-3.31 (4H, m), 3.13-3.02 (1H, m), 2.88-2.69 (2H, m), 2.27-2.10 (1H, m), 1.86-1.60 (6H, m), 1.43 (6H, d, J=7.2 Hz), 1.41-1.23 (2H, m). MS m/z (M+H): 526.

[1362] <Пример 0540>

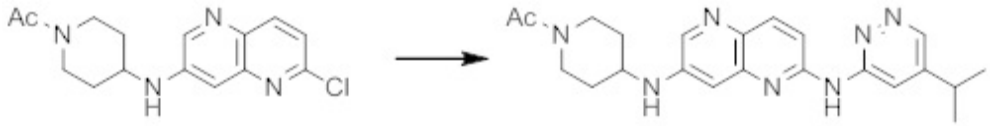
<0540-1>



Суспензию 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (44 мг), 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этанол (26 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (15 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (30 мг) и трет-бутоксид натрия (50 мг) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 1-(4-((6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)амино) пиперидин-1-ил)этанол (8,1 мг).

MS m/z (M+H): 305.

[1363] <0540-2>

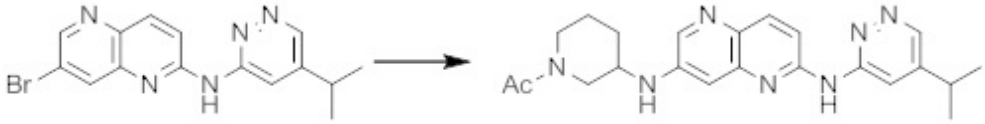


1-(4-((6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)этанол получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,83 (1H, ушир.с), 8,78 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,64 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,27 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,37 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,03 (1H, д, J=2,7 Гц), 4,61-4,50 (1H, м), 3,94-3,82 (1H, м), 3,74-3,60 (1H, м), 3,35-3,21 (1H, м), 3,07-2,81 (2H, м), 2,28-2,13 (2H, м), 2,14 (3H, с), 1,55-1,41 (2H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 406.

[1364] <Пример 0541>

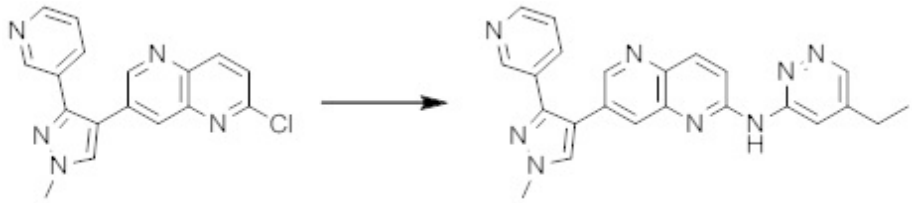


Суспензию 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (10 мг), 1-(3-аминопиперидин-1-ил)этанола (6,2 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (5 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропилбифенил (10 мг) и трет-бутоксид натрия (30 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(3-((6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино)пиперидин-1-ил)этанол (3,9 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,77 (1H, ушир.с), 8,70 (1H, с), 8,29-8,24 (1H, м), 8,13-8,05 (1H, м), 7,26-7,19 (1H, м), 7,11-7,02 (1H, м), 4,28-4,23 (1H, м), 3,93-3,85 (1H, м), 3,71-3,21 (3H, м), 3,07-2,94 (1H, м), 2,17 (3H, с), 1,91-1,58 (2H, м), 1,39 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,38-1,24 (2H, м).

MS m/z (M+H): 406.

[1365] <Пример 0542>



N-(5-Этилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,65 (1H, ушир.с), 8,80 (2H, ушир.с), 8,76 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,57 (1H, дд, J=5,4,2,1 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,95 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,81 (1H,дт, J=7,8,2,1 Гц), 7,73 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,71 (1H, с), 7,31-7,24 (1H, м), 4,07 (3H, с), 2,73 (2H, кв.,J=7,2 Гц), 1,33 (3H, т, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 409.

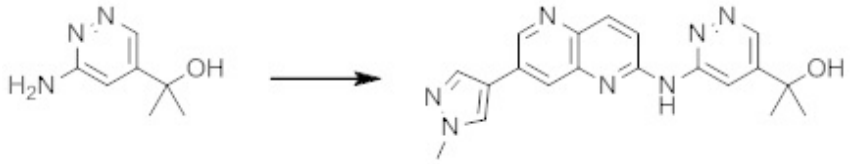
[1366] <Пример 0543>

<0543-1>

Смесь 5-изопропилпиридазин-3-амина (300 мг), перманганата калия (1,38 г), воды (2 мл) и трет-бутилового спирта (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 10 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-(6-аминопиридазин-4-ил)пропан-2-ол (96 мг).

MS m/z (M+H): 154.

[1367] <0543-2>



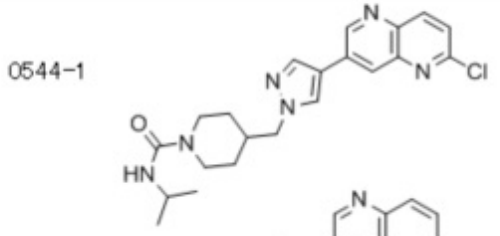
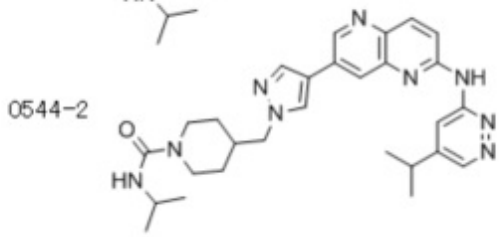
2-(6-((7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)пиридазин-4-ил) пропан-2-ол получали так же, как описано в примере 0015-4.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 9,06 (1H, ушир.с), 8,91 (1H, ушир.с), 8,88 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,22 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,19 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,98 (1H, с), 7,97 (1H, с), 7,54 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,02 (3H, с), 1,66 (6H,с).

MS m/z (M+H): 362.

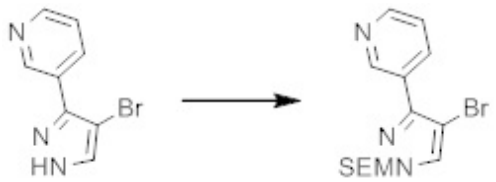
[1368] <Пример 0544>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0528-3 и 0438-4.

Пример No		
0544-1		MS m/z (M+H): 413.
0544 0544-2		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9.80(1H,brs),8.94(1H,brs),8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.83(1H,brs),8.25(1H,d,J=8.4Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.97(1H,s),7.81(1H,s),7.75(1H,d,J=8.4Hz),4.23-4.18(1H,m),4.10(2H,d,J=7.2Hz),4.01-3.90(3H,m),3.13-2.99(1H,m),2.85-2.70(2H,m),2.27-2.10(1H,m),1.73-1.56(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz),1.39-1.18(2H,m),1.15(6H,d,J=6.0Hz). MS m/z (M+H): 514.

[1369] <Пример 0545>

<0545-1>



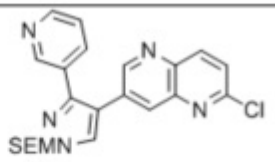
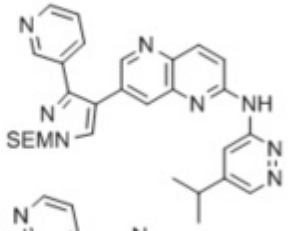
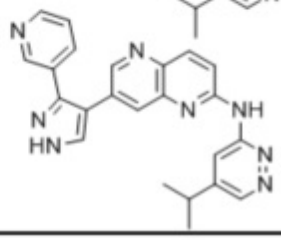
(2-(Хлорметокси)этил)триметилсилан (0,188 мл) добавляли к смеси 3-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)пиридина (200 мг), N,N-диизопропилэтиламина (0,200 мл) и дихлорметана (9 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при

пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-(4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин (141 мг).

MS m/z (M+H): 354.

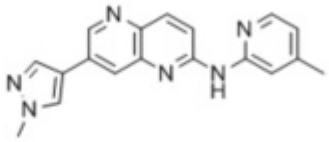
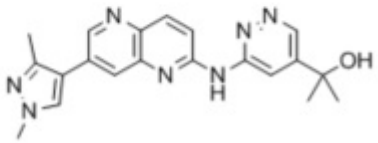
[1370] <0545-2-0545-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3, 0438-4, и 0015-4

Пример No		
0545	0545-2	 MSm/z(M+H):438.
	0545-3	 MSm/z(M+H):539.
	0545-4	 ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.97(1H,brs),8.88-8.65(2H,m),8.79(1H,d,J=2.1Hz), 8.44(1H,brs),8.38(1H,s),8.37(1H,d,J=7.5Hz),8.27(1H,brs),8.15(1H,d,J=7.5Hz),7.74(1H,d,J=7.5Hz),7.73-7.63 (1H,m),3.15-2.97(1H,m),1.27(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):409.

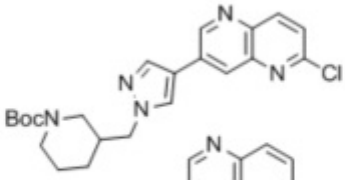
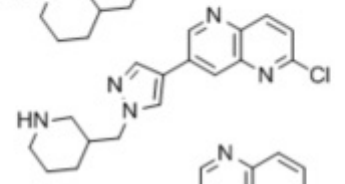
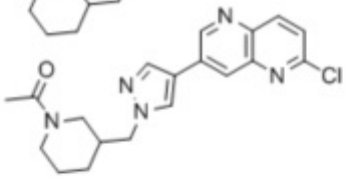
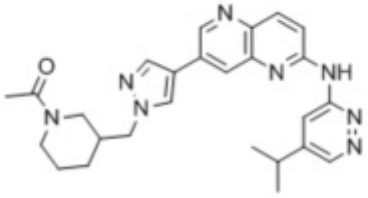
[1371] <Примеры 0546 и 0547>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No		
	0546	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.15(1H,d,J=5.4Hz),8.13(1H,d,J=9.3 Hz),8.14(1H,d,J=2.1Hz),8.11(1H,brs),7.95(1H,s),7.83(1 H,s),7.48(1H,d,J=9.3Hz),6.81(1H,d,J=5.4Hz),4.02(3H,s), 2.44(3H,s). MSm/z(M+H):317.
	0547	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 9.02(1H,brs),8.93(1H,brs),8.78(1H,d,J=1.8Hz),8.23(1H,d ,J=9.3Hz),8.13(1H,brs),7.76(1H,s),7.58(1H,d,J=9.3Hz),3 .94(3H,s),2.49(3H,s),1.64(6H,s). MSm/z(M+H):376.

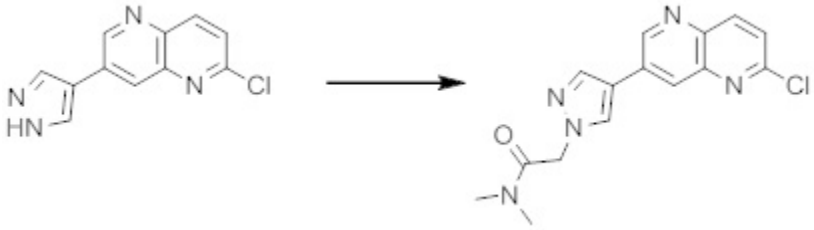
[1372] <Пример 0548>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0475-1, 0528-2, 0528-3 и 0438-4.

Пример No		
0548	0548-1	 MSm/z(M+H):428.
	0548-2	 MSm/z(M+H):328.
	0548-3	 MSm/z(M+H):370.
	0548-4	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.92(1H,d,J=2.1Hz),8.90(1H,brs),8.82(1H,brs),8.24(1H,d,J=3.1Hz),8.10(1H,brs),7.98(1H,d,J=11.1Hz),7.86(1H,d,J=11.1Hz),7.75-7.55(1H,m),4.33-4.03(3H,m), 3.75-3.58(1H,m),3.24-2.74(3H,m),2.29-2.14(1H,m), 2.12(3H,s),1.94-1.70(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz),1.40-1.25(2H,m). MSm/z(M+H):471.

[1373] <Пример 0549>

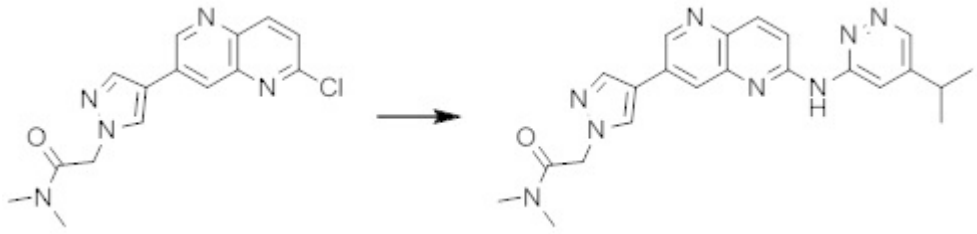
<0549-1>



Суспензию 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (20 мг), 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0,013 мл) и карбонат цезия (56 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид (20 мг).

MS m/z (M+H): 316.

[1374] <0549-2>



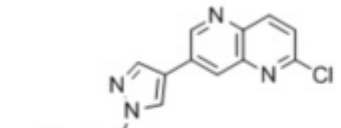
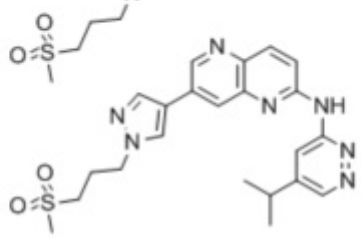
2-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-N,N-диметилацетамид получали так же, как описано в примере 0438-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,88 (1H, ушир.с), 8,81 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,11 (1H, ушир.с), 8,02 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,3 Гц), 5,09 (2H, с), 3,16 (3H, с), 3,14-3,01 (1H, м), 3,04 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=7,5 Гц).

MS m/z (M+H): 417.

[1375] <Пример 0550>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0549-1 и 0438-4.

Пример No		
0550-1		MSm/z(M+H):351.
0550		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.71(1H,brs),9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.74(1H,brs),8.54(1H,s),8.24(1H,d,J=2.1Hz),8.22(1H,d,J=9.0Hz),7.70(1H,d,J=9.0Hz),4.32(2H,t,J=6.9Hz),3.23-3.13(1H,m),3.00(3H,s),2.78-2.70(2H,m),2.33-2.22(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):452.
0550-2		

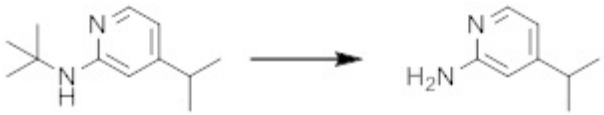
[1376] <Пример 0551>

<0551-1>

Паратолуолсульфонилхлорид (2,66 г) добавляли к смеси 4-изопропилпиридин 1-оксида (0,96 г), трет-бутиламина (7,3 мл) и хлороформа (35 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли 4 моль/л водного раствора гидроксида натрия, органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, N-(трет-бутил)-4-изопропилпиридин-2-амин (931 мг).

MS m/z (M+H): 193.

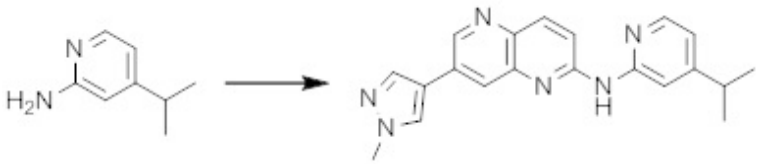
[1377] <0551-2>



Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавляли к смеси N-(трет-бутил)-4-изопропилпиридин-2-амина (931 мг) и воды (0,25 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 4-изопропилпиридин-2-амин (475 мг).

MS m/z (M+H): 137.

[1378] <0551-3>



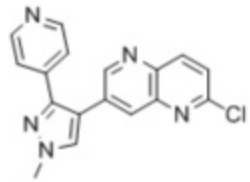
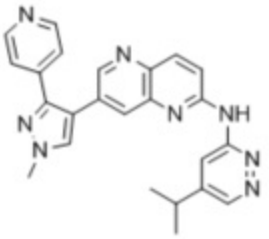
N-(4-Изопропилпиридин-2-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,89 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,22-8,09 (4H, м), 7,94 (1H, с), 7,82 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,86 (1H, дд, J=5,1,1,8 Гц), 4,02 (3H, с), 3,07-2,92 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 345.

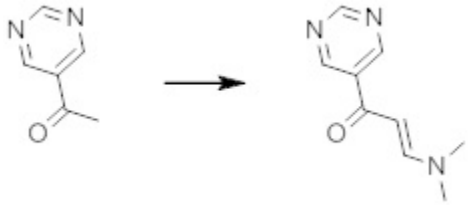
[1379] <Пример 0552>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0438-4.

Пример No		
0552-1		MS m/z (M+H): 322.
0552 0552-2		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9.86 (1H, brs), 8.89 (1H, brs), 8.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.57 (2H, dd, J=4.5, 1.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.81 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.69 (1H, s), 7.45 (2H, d, J=4.5, 1.8 Hz), 4.07 (3H, s), 3.08-2.92 (1H, m), 1.34 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 423.

[1380] <Пример 0553>

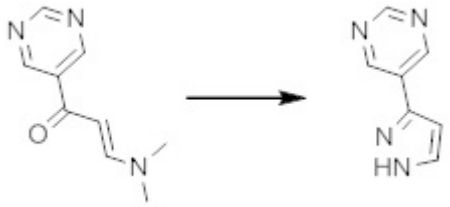
<0553-1>



Смесь 1-(пиримидин-5-ил)этанола (525 мг) и N,N-диметилформамид диметил ацеталя (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Трет-бутил метиловый эфир добавляли к полученному остатку, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, (E)-3-(диметиламино)-1-(пиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-он (657 мг).

MS m/z (M+H): 178.

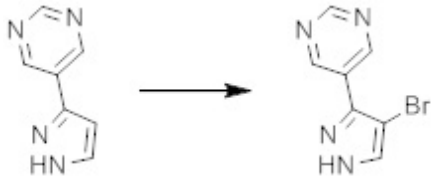
[1381] <0553-2>



Моногидрат гидразина (0,198 мл) добавляли к смеси (E)-3-(диметиламино)-1-(пиримидин-5-ил)проп-2-ен-1-она (657 мг) и этанола (4 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-(1H-пиразол-3-ил)пиримидин (711 мг).

MS m/z (M+H): 147.

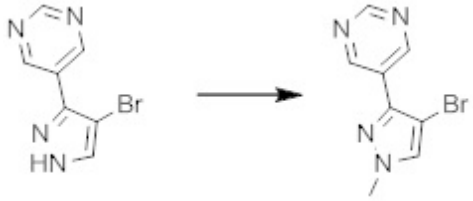
[1382] <0553-3>



N-Бромсукцинимид (724 мг) добавляли к раствору 5-(1H-пиразол-3-ил)пиримидина (711 мг) в N,N-диметилформамиде (7 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(4-бром-1H-пиразол-3-ил)пиримидин (63 мг).

MS m/z (M+H): 225.

[1383] <0553-4>

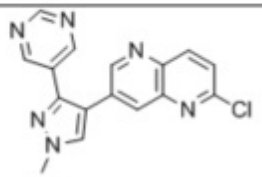
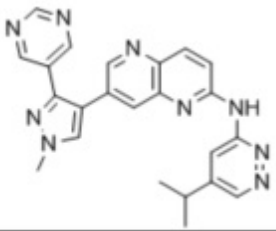


60% Гидрид натрия (34 мг) добавляли к раствору 5-(4-бром-1H-пиразол-3-ил) пиримидина (63 мг) и йодметана (0,035 мл) в N,N-диметилформамиде (2 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиримидин (34 мг).

MS m/z (M+H): 239.

[1384] <0553-5 и 0553-6>

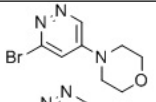
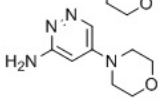
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0438-4.

Пример No		
0553-5		MS m/z (M+H): 323.
0553 0553-6		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 10.76 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 8.87 (2H, s), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.71 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.64 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.41 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.85 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.74 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.02 (3H, s), 3.04-2.88 (1H, m), 1.23 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 424.

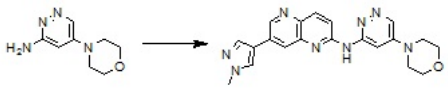
[1385] <Пример 0554>

<0554-1 и 0554-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0517-1 и 0495-5.

Пример No		
0554	0554-1	 MSm/z(M+H):244.
	0554-2	 MSm/z(M+H):181.

[1386] <0554-3>



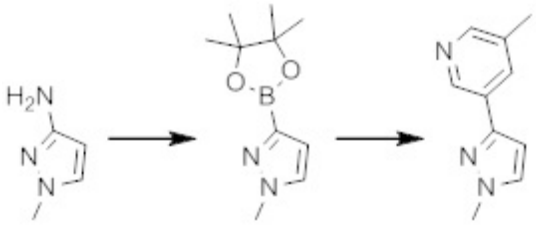
Суспензию 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (13 мг), 5-морфолинопиридазин-3-амин (5,6 мг), оксид трет-амила натрия (10 мг) и безводный сульфат натрия (50 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-морфолинопиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (6,6 мг).

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,86 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,31 (1H, ушир.с), 8,18 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,94 (2H, с), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,03 (3H, с), 3,95 (4H, т, J=5,1 Гц), 3,52 (4H, т, J=5,1 Гц).

MS m/z (M+H): 389.

[1387] <Пример 0555>

<0555-1>

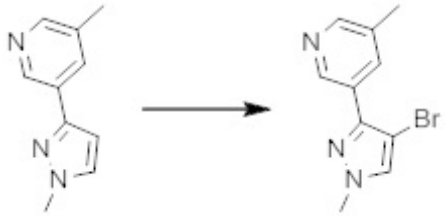


Смесь 1-метил-1H-пиразол-3-амина (200 мг), бис(пинаколато)дибора (575 мг), трет-бутил нитрита (0,364 мл) и ацетонитрила (5 мл) перемешивали в течение 2 часов при кипячении с обратным холодильником. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли 10% водный раствор гидросульфита натрия, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (834 мг).

Смесь полученного 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (834 мг), 3-бром-5-метилпиридина (0,238 мл), карбоната натрия (543 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (72 мг), воды (1 мл) и 1,4-диоксана (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (53 мг).

MS m/z (M+H): 174.

[1388] <0555-2>

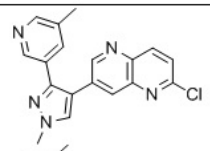
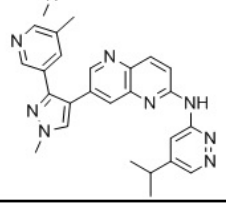


N-Бромсукцинимид (60 мг) добавляли к раствору 3-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (53 мг) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли этилацетат и 10% водный раствор гидросульфита натрия. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 3-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-5-метилпиридин (35 мг).

MS m/z (M+H): 252.

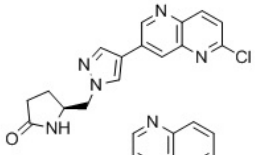
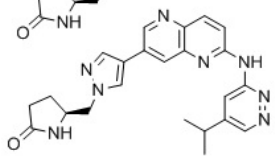
[1389] <0555-3 и 0555-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No		
0555-3		MS m/z (M+H): 336.
0555 0555-4		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 10.35 (1H, brs), 8.94 (1H, brs), 8.80 (1H, brs), 8.66 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.52 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.40 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.24 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.88 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.71 (2H, brs), 4.06 (3H, s), 3.06-2.92 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.34 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 437.

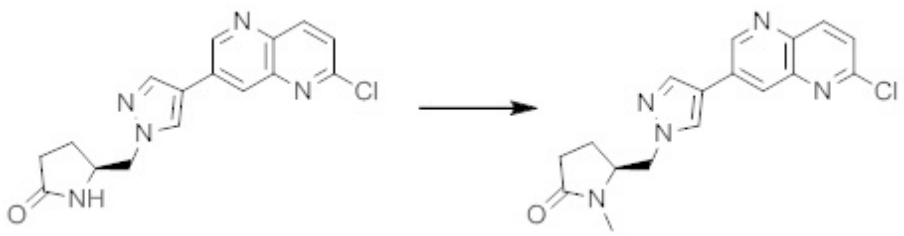
[1390] <Пример 0556>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0549-1 и 0554-3.

Пример No		
0556-1		MS m/z (M+H): 328.
0556 0556-2		^{1}H-NMR ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8.85 (2H, brs), 8.72 (1H, brs), 8.20 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.15 (1H, brs), 8.04 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=9.3 Hz), 4.38-4.13 (3H, m), 3.15-2.98 (1H, m), 2.42-1.94 (4H, m), 1.42 (6H, d, J=7.2 Hz). MS m/z (M+H): 429.

[1391] <Пример 0557>

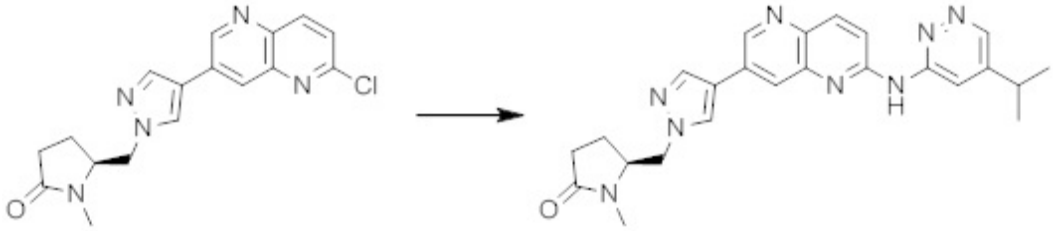
<0557-1>



60% Гидрид натрия (16 мг) добавляли к раствору (S)-5-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)пирролидин-2-она (31 мг) и йодметана (0,012 мл) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, (S)-5-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метилпирролидин-2-он (25 мг).

MS m/z (M+H): 342.

[1392] <0557-2>



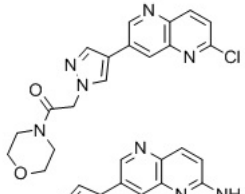
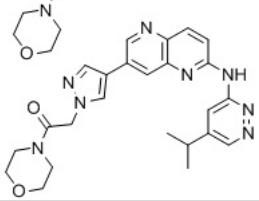
(S)-5-((4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1-метилпирролидин-2-он получали так же, как описано в примере 0554-3.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,88 (2H, ушир.с), 8,73 (1H, ушир.с), 8,21 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,16 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,03 (1H, с), 7,99 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,41 (2H, д, J=4,5 Гц), 4,17-4,06 (1H, м), 3,16-3,00 (1H, м), 2,89 (3H, с), 2,35-1,96 (4H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 443.

[1393] <Пример 0558>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0549-1 и 0015-4.

Пример No		
0558-1		MSm/z(M+H):358.
0558 0558-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.04(1H,brs),8.94(1H,d,J=2.1Hz),8.88(1H,d,J=2.1Hz),8.82(1H,d,J=2.1Hz),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.12(1H,d,J=2.1Hz),8.01(1H,s),8.00(1H,s),7.56(1H,d,J=9.0Hz),5.09(2H,s),3.76-3.60(8H,m),3.14-3.00(1H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):459.

[1394] <Пример 0559>

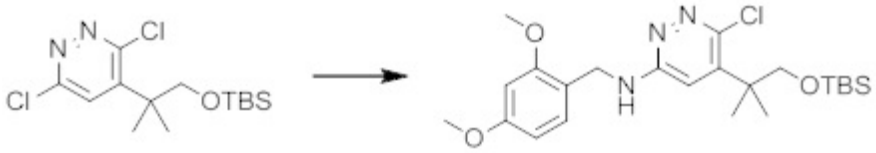
<0559-1>

Смесь 2-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (969 мг), трет-бутилдиметилхлорсилана (726 мг), имидазола (745 мг), N,N-диметилпиридин-4-амина (53 мг) и N,N-диметилформамида (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и

насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-3,6-дихлорпиридазин (981 мг).

MS m/z (M+H): 335.

[1395] <0559-2>



Смесь 4-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-3,6-дихлорпиридазина (981 мг), 2,4-диметоксибензиламина (0,526 мл), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (0,654 мл) и толуола (3 мл) перемешивали в течение 12 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат, насыщенный водным раствором хлорида натрия, и органический слой собирали путем разделения. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амин (380 мг).

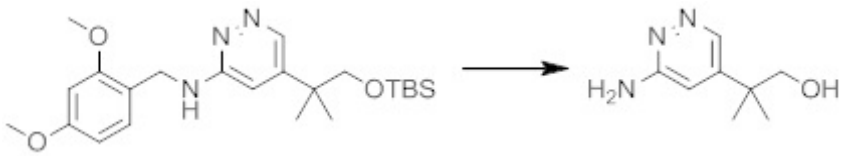
MS m/z (M+H): 466.

[1396] <0559-3>

Смесь 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амина (380 мг), 10% палладий/уголь (50 мг), формиата аммония (256 мг), хлорида аммония (217 мг) и метанола (4 мл) перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амин (204 мг).

MS m/z (M+H): 432.

[1397] <0559-4>



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к смеси 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиридазин-3-амина (90 мг) и воды (0,2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан, NH

силикагель), получая, таким образом, 2-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ол (30 мг).

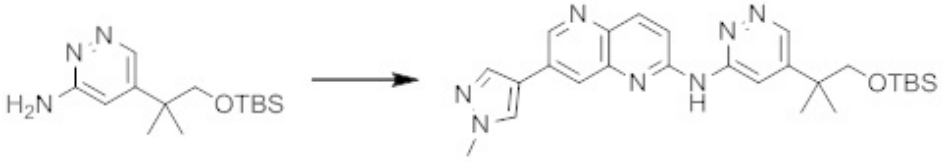
MS m/z (M+H): 168.

[1398] <0559-5>

Смесь 2-(6-аминопиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (23 мг), трет-бутилдиметилхлорсилана (11 мг), имидазола (23 мг) и N,N-диметилформамида (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)пиридазин-3-амин (34 мг).

MS m/z (M+H): 282.

[1399] <0559-6>



N-(5-(1-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)пиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, ушир.с), 8,98 (1H, ушир.с), 8,96 (1H, ушир.с), 8,92 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,06 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,93 (1H, с), 7,81 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,02 (3H, с), 3,68 (2H, с), 1,45 (6H, с), 0,82 (9H, с), 0,01 (6H,с).

MS m/z (M+H): 490.

[1400] <Пример 0560>

<0560-1>

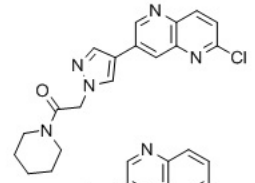
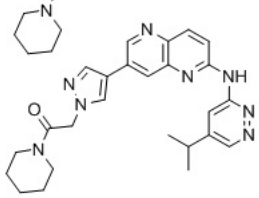
Концентрированную хлористоводородную кислоту (0,4 мл) добавляли к смеси N-(5-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропан-2-ил)пиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (18 мг) и метанола (2,8 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, твердое вещество собирали фильтрацией и промывали этилацетатом, получая, таким образом, 2-метил-2-(6-((7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)пиридазин-4-ил)пропан-1-ол (15 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,17 (1H, д, J=2,1 Гц), 9,13 (1H, ушир.с), 8,59 (1H, ушир.с), 8,48 (1H, с), 8,41 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,38 (1H, с), 8,17 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,94 (3H, с), 3,58 (2H, с), 4,35 (6H,с).

MS m/z (M+H): 376.

[1401] <Пример 0561>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0549-1 и 0015-4.

Пример No		
0561	0561-1	 MSm/z(M+H):356.
	0561-2	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.95(1H,d,J=1.8Hz),8.84(1H,brs),8.81(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.12(1H,brs),8.02(1H,s),8.00(1H,s),7.45(1H,d,J=9.0Hz),5.09(2H,s),3.61(2H,t,J=5.4Hz),3.52(2H,t,J=5.4Hz),3.14-2.98(1H,m),1.75-1.54(6H,m), 1.42(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):457.

[1402] <Пример 0562>

<0562-1>

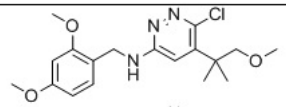
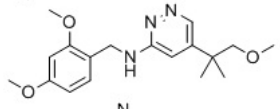
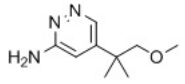
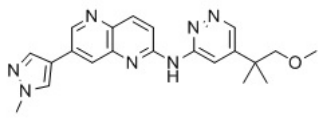
60% Гидрид натрия (72 мг) добавляли к раствору 2-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-2-метилпропан-1-ола (200 мг) и йодметана (0,112 мл) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 3,6-дихлор-4-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиридазин (42 мг).

MS m/z (M+H): 235.

[1403] <0562-2-0562-5>

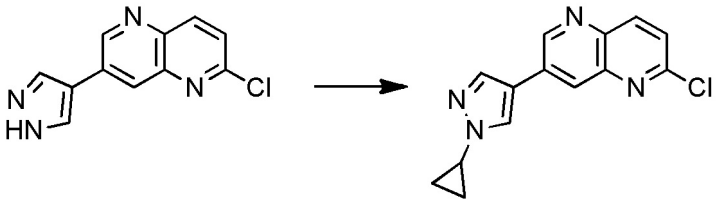
Пример 0559-2

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0559-3, 0559-4, и 0554-3.

Пример No		
0562	0562-2	 MSm/z(M+H):366.
	0562-3	 MSm/z(M+H):332.
	0562-4	 MSm/z(M+H):182.
	0562-5	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 9.00(1H,brs),8.87(2H,brs),8.20(1H,d,J=9.0Hz),8.11(1H,brs),7.94(2H,brs),7.54(1H,d,J=9.0Hz),4.03(3H,d),3.54(2H,s),3.37(3H,s),1.46(6H,s). MSm/z(M+H):390.

[1404] <Пример 0563>

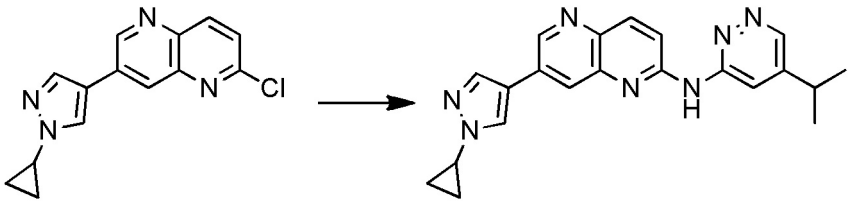
<0563-1>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (20 мг), моногидрата циклопропилбороновой кислоты (18 мг), ацетата меди(II) (47 мг), N,N-диметилпиридин-4-амина (42 мг), пиридина (0,028 мл), триэтиламина (0,061 мл) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и полученный раствор очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (2,2 мг).

MS m/z (M+H): 271.

[1405] <0563-2>



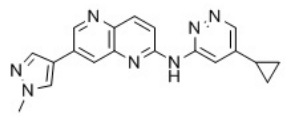
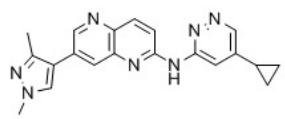
7-(1-Циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0555-4 за исключением того, что 2-хлор-7-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин использовали вместо 2-хлор-7-(1-метил-3-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина, использованого в Примере 0555-4.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,87 (2H, ушир.с), 8,72 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,13 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,01 (1H, с), 7,95 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,75-3,67 (1H, м), 3,15-2,98 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=7,2 Гц), 1,31-1,10 (4H, м).

MS m/z (M+H): 372.

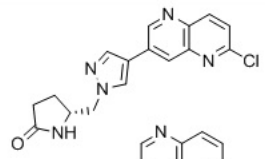
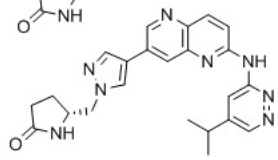
[1406] <Примеры 0564 и 0565>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0554-3.

Пример No		
0564		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.69(1H,brs),8.55(1H,brs),8.19(1H,d,J=9.0Hz),8.15(1H,d,J=2.1Hz),7.97(2H,brs),7.47(1H,d,J=9.0Hz),4.03(3H,s),2.10-1.96(1H,m),1.36-1.21(2H,m),1.07-0.98(2H,m). MSm/z(M+H):344.
0565		^{1}H-NMR($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ : 8.77(1H,d,J=1.8Hz),8.66(1H,brs),8.57(1H,brs),8.21(1H,d,J=9.0Hz),8.09(1H,d,J=1.8Hz),7.75(1H,s),7.49(1H,d,J=9.0Hz),3.95(3H,s),2.50(3H,s),2.05-1.94(1H,m),1.36-1.23(2H,m),1.05-0.97(2H,m). MSm/z(M+H):358.

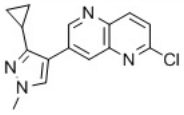
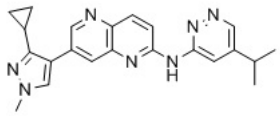
[1407] <Пример 0566>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0549-1 и 0554-3.

Пример No		
0566	0566-1 	MSm/z(M+H):328.
	0566-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 8.88(1H,d,J=1.8Hz),8.85(1H,brs),8.71(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.0Hz),8.16(1H,brs),8.04(1H,s),8.02(1H,s),7.51(1H,d,J=9.0Hz),4.38-4.13(3H,m),3.15-2.98(1H,m),2.42-1.94(4H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):429.

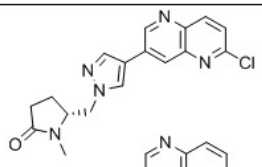
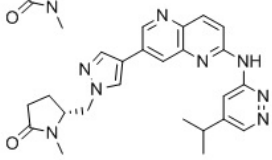
[1408] <Пример 0567>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No		
0567	0567-1 	MSm/z(M+H):285.
	0567-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.13(1H,brs),8.97(1H,d,J=2.1Hz),8.94(1H,brs),8.81(1H,brs),8.29(1H,brs),8.26(1H,d,J=9.0Hz),7.63(1H,s),7.60(1H,s),3.91(3H,s),3.11-2.95(1H,m),2.09-1.94(1H,m),1.41(6H,d,J=7.2Hz),1.05-0.96(4H,m). MSm/z(M+H):386.

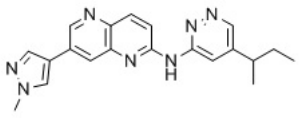
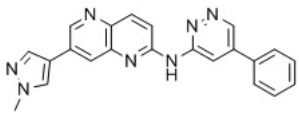
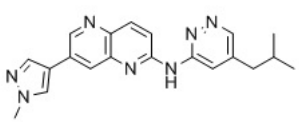
[1409] <Пример 0568>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0557-1 и 0554-3.

Пример No		
0568	0568-1 	MSm/z(M+H):342.
	0568-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 8.88(2H,brs),8.72(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.3Hz),8.16(1H,d,J=2.1Hz),8.03(1H,s),7.99(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),4.41(2H,d,J=4.5Hz),4.17-4.06(1H,m),3.16-3.00(1H,m),2.89(3H,s),2.35-1.96(4H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):443.

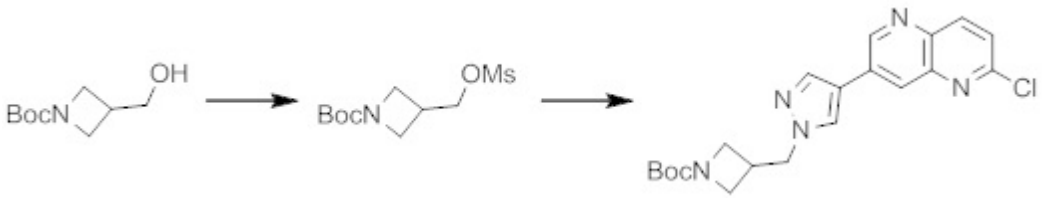
[1410] <Примеры 0569-0571>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0554-3.

Пример No		
0569		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ: 10.70(1H,s),9.03(1H,d,J=2.1Hz),8.82(1H,d,J=2.1Hz),8.69(1H,brs),8.46(1H,s),8.24-8.16(3H,m),7.70(1H,d,J=9.0Hz),3.93(3H,s),2.85-2.69(1H,m),1.77-1.62(2H,m),1.32(3H,d,J=6.6Hz),8.79(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):360.
0570		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 9.24(1H,brs),9.08(1H,brs),8.88(1H,brs),8.22(1H,d,J=9.0Hz),8.17(1H,brs),7.95(2H,s),7.81(2H,d,J=6.6Hz),7.67-7.55(3H,m),7.52(1H,d,J=9.0Hz),4.02(3H,s). MSm/z(M+H):380.
0571		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ: 8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.77(1H,brs),8.64(1H,brs),8.20(1H,d,J=8.7Hz),8.15(1H,d,J=1.8Hz),7.96(1H,s),7.95(1H,s),7.50(1H,d,J=8.7Hz),4.03(3H,s),2.63(2H,d,J=7.5Hz),2.15-2.00(1H,m),1.05(3H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):360.

[1411] <Пример 0572>

<0572-1>

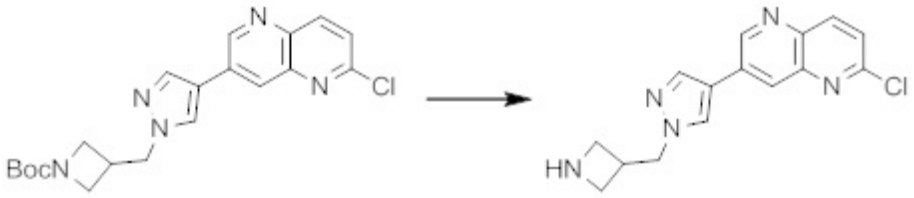


Метансульфонилхлорид (0,051 мл) добавляли к смеси трет-бутил 3-(гидроксиметил) азетидин-1-карбоксилата (81 мг), триэтиламина (0,121 мл) и дихлорметана (4 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Затем воду и дихлорметан добавляли к реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил 3-((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилат (159 мг).

Суспензию трет-бутил 3-(((метилсульфонил)окси)метил)азетидин-1-карбоксилата (115 мг), 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (50 мг) и карбоната цезия (211 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, трет-бутил 3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (45 мг).

MS m/z (M+H): 400.

[1412] <0572-2>



Трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляли к смеси трет-бутил 3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата (45 мг) и воды (0,1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (55 мг).

MS m/z (M+H): 300.

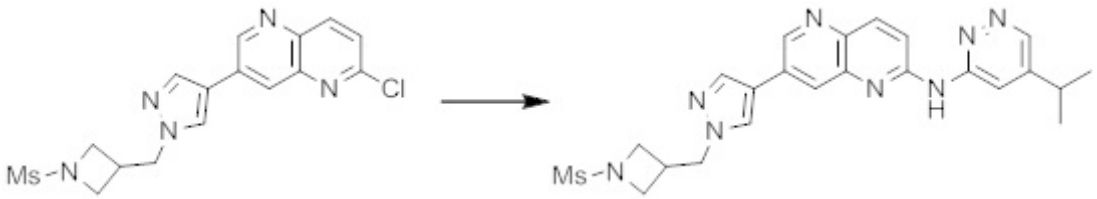
[1413] <0572-3>

Метансульфонилхлорид (0,018 мл) добавляли к смеси 7-(1-(азетидин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридина (55 мг), триэтиламина (0,048 мл) и дихлорметана (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем

(метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-((1-(метилсульфонил) азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (5,4 мг).

MS m/z (M+H): 378.

[1414] <0572-4>

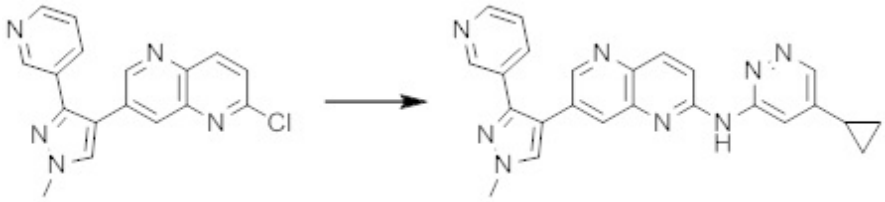


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,87 (2H, ушир.с), 8,72 (1H, ушир.с), 8,20 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,15 (1H, ушир.с), 8,04 (1H, с), 8,00 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,98 (2H, д, J=6,6 Гц), 4,13-4,04 (2H, м), 3,90-3,82 (2H, м), 3,32-3,15 (1H, м), 3,14-2,98 (1H, м), 2,89 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 479.

[1415] <Пример 0573>

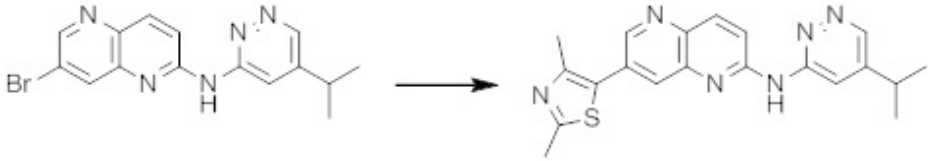


N-(5-Циклопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,73 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,62-8,52 (4H, м), 8,19 (1H, д, J= 9,0 Гц), 7,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,92-7,83 (3H, м), 7,48 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,09 (3H, с), 1,99-1,88 (1H, м), 1,28-1,20 (2H, м), 0,31-0,82 (2H, м).

MS m/z (M+H): 421.

[1416] <Пример 0574>



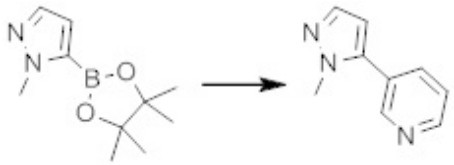
Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), (2,4-диметилтиазол-5-ил)бороновой кислоты (20 мг), карбоната натрия (18 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (2 мг), воды (0,1 мл) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 7-(2,4-диметилтиазол-5-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (5,9 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,31 (1H, ушир.с), 9,01 (1H, ушир.с), 8,84 (1H, ушир.с), 8,83 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,29 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,93 (1H, д, J=9,3 Гц), 3,12-3,00 (1H, м), 2,75 (3H, с), 2,57 (3H, с), 1,41 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 377.

[1417] <Пример 0575>

<0575-1>

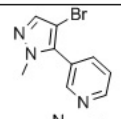
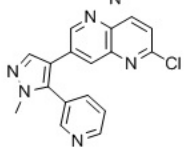
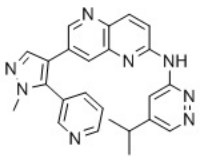


Смесь 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (500 мг), 3-бромпиридина (0,254 мл), карбонат натрия (635 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (85 мг), воды (1,2 мл) и 1,4-диоксана (12 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин (277 мг).

MS m/z (M+H): 160.

[1418] <0575-2-0575-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3 и 0554-3.

Пример No		
0575-2		MS m/z (M+H):238.
0575-3		MS m/z (M+H):322.
0575-4		^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ : 10.69 (1H, brs), 8.82 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.75-8.72 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.55 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.19 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.03-7.97 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.63-7.57 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.04-2.88 (1H, m), 1.25 (6H, d, J=6.6 Hz). MS m/z (M+H):423.

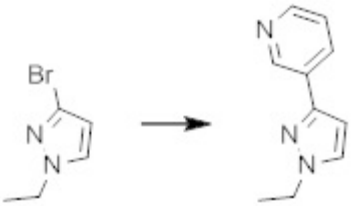
[1419] <Пример 0576>

<0576-1>

Раствор нитрита натрия (315 мг) в воде (0,4 мл) и бромида меди(II) (1,48 г) добавляли к 1-этил-1H-пиразол-3-амину (461 мг) в 48% бромистоводородной кислоте при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Карбонат натрия (4,0 г) добавляли к реакционной смеси, и нерастворимое вещество отфильтровывали. Этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида натрия добавляли к фильтрату, органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-бром-1-этил-1H-пиразол (530 мг).

MS m/z (M+H): 175.

[1420] <0576-2>

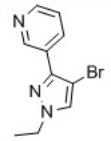
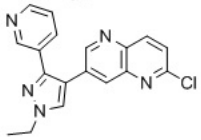
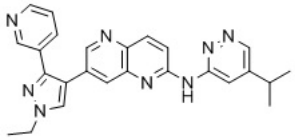


Смесь 3-бром-1-этил-1H-пиразола (220 мг), 3-пиридинбороновой кислоты (170 мг), карбоната натрия (331 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (44 мг), воды (0,6 мл) и 1,4-диоксана (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-(1-этил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (53 мг).

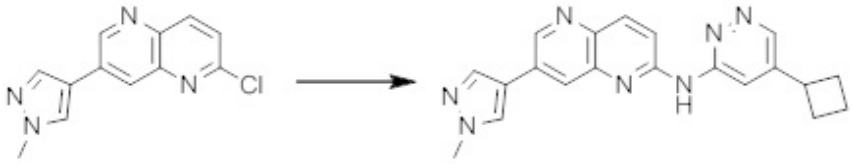
MS m/z (M+H): 174.

[1421] <0576-3 до 0576-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3, и 0554-3.

Пример No		
0576-3		MSm/z(M+H):252.
0576-4		MSm/z(M+H):336.
0576-5		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.72(1H,s),8.83(1H,d,J=2.1Hz),8.70(1H,d,J=2.1Hz),8.63(1H,brs),8.62(1H,brs),8.56(1H,dd,J=4.5,2.1Hz),8.42(1H,s),8.23(1H,d,J=9.0Hz),7.88-7.81(2H,m), 7.72(1H,d,J=9.0Hz),7.43(1H,dd,J=7.8,4.2Hz),4.29(2H,q,J=4.2Hz),3.02-2.86(1H,m),1.51(3H,t,J=4.2Hz), 1.22(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):437.

[1422] <Пример 0577>



N-(5-Циклобутилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,03 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,68 (1H, ушир.с), 8,46 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,17 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 3,92 (3H, с), 3,75-3,59 (1H, м), 2,47-2,38 (2H, м), 2,32-1,88 (4H, м).

MS m/z (M+H): 358.

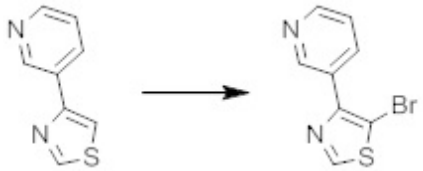
[1423] <Пример 0578>

<0578-1>

4-(Пиридин-3-ил)тиазол получали так же, как описано в примере 0576-2.

MS m/z (M+H): 163.

[1424] <0578-2>

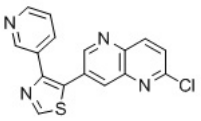
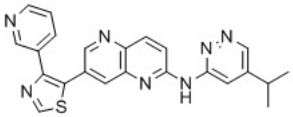


Бромин (0,097 мл) добавляли к раствору 4-(пиридин-3-ил)тиазола (254 мг) в уксусной кислоте (1,6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при 60°C в течение 4 часов. Затем 4 моль/л водный раствор гидроксида натрия, гидросульфит натрия, карбонат натрия и этилацетат добавляли к реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-бром-4-(пиридин-3-ил) тиазол (180 мг).

MS m/z (M+H): 241.

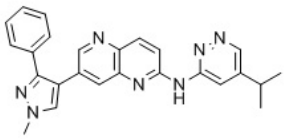
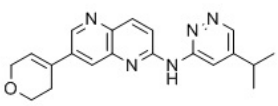
[1425] <0578-3 и 0578-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No		
0578-3		MS m/z (M+H):325.
0578		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.83(1H,s),9.39(1H,s),8.85(1H,d,J=2.1Hz),8.69-8.63 (3H,m),8.57(1H,d,,J=4.5,2.1Hz),8.28(1H,d,J=9.0Hz),8.11 (1H,brs),7.91(1H,dt,J=7.8,2.1Hz),7.80(1H,d,J=9.0Hz),7. 47-7.36(1H,m),3.08-2.88(1H,m),1.25(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z (M+H):426.
0578-4		

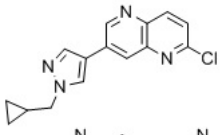
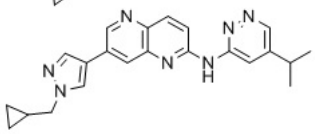
[1426] <Примеры 0579 и 0580>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0574.

Пример No		
0579		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 10.02(1H,brs),8.92(1H,brs),8.80(1H,brs),8.69(1H,d,J=2. 1Hz),8.23(1H,d,J=9.0Hz),7.95(1H,d,J=2.1Hz),7.77(1H,d, J=9.0Hz),7.69(1H,s),7.55-7.49(2H,m),7.39-7.30 (3H,m),4.05(3H,s),3.08-2.91(1H,m),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MS m/z (M+H):422.
0580		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.71(1H,s),8.95(1H,d,J=2.1Hz),8.86(1H,d,J=2.1Hz),8.7 2(1H,d,J=2.1Hz),8.23(1H,d,J=9.0Hz),8.01(1H,brs),7.74(1H,d,J=9.0Hz),6.64(1H,brs),4.31(2H,brs),3.89(2H,t,J=5. 7Hz),3.12-2.95(1H,m),2.61(2H,brs),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z (M+H):348.

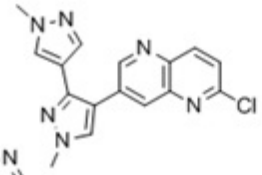
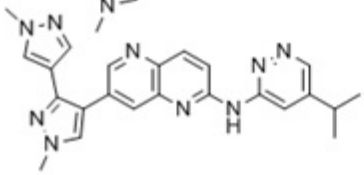
[1427] <Пример 0581>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0549-1 и 0554-3.

Пример No		
0581	0581-1 	MSm/z(M+H):285.
	0581-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.05(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.72(1H,s),8.54(1H,s),8.24-8.17(3H,m),7.70(1H,d,J=9.0Hz),4.05(2H,d,J=7.2Hz),3.10-2.95(1H,m),2.20-1.99(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz),0.61-0.54(2H,m),0.46-0.39(2H,m). MSm/z(M+H):386.

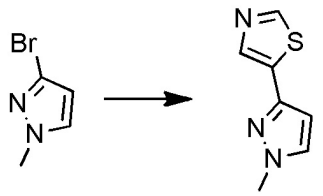
[1428] <Пример 0582>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No.		
0582	0582-1 	MSm/z(M+H):325.
	0582-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.73(1H,s),8.84(1H,d,J=2.1Hz),8.71(1H,2.1Hz),8.68(1H,d,J=2.1Hz),8.24(1H,d,J=9.0Hz),8.18(1H,s),8.01(1H,d,J=2.1Hz),7.78(1H,d,J=2.1Hz),7.76(1H,d,J=9.0Hz),7.45(1H,s),3.91(3H,s),3.82(3H,s),3.05-2.90(1H,m),1.27(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):426.

[1429] <Пример 0583>

<0583-1>

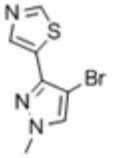
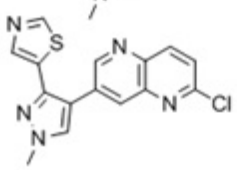
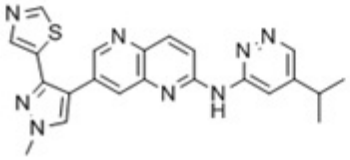


Суспензию 5-бромтиазола (200 мг), бис(пинаколато)дибор (371 мг), дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (98 мг) и ацетат калия (296 мг) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 3-бром-1-метил-1H-пиразол (194 мг), воду (0,6 мл), карбонат натрия (320 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладий (II) (42 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)тиазол (16 мг).

MS m/z (M+H): 166.

[1430] <0583-2-0583-4>

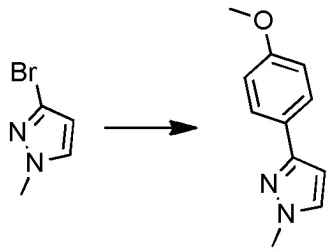
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3 и 0554-3.

Пример No.		
0583-2		MSm/z(M+H):244.
0583-3		MSm/z(M+H):328.
0583-4		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.76(1H,s),9.07(1H,s),8.84(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,d,J=2.1Hz),8.68(1H,d,J=2.1Hz),8.29(1H,s),8.27(1H,d,J=9.0Hz),8.00(1H,d,J=2.1Hz),7.82(1H,s),7.77(1H,d,J=9.0Hz),3.97(3H,s),3.08-2.90(1H,m),1.26(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):429.

0583

[1431] <Пример 0584>

<0584-1>

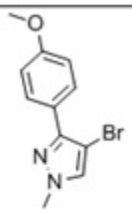
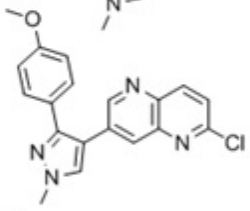
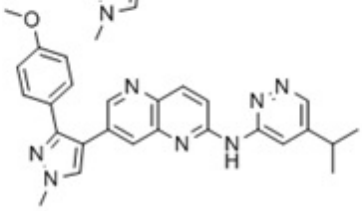


Смесь 3-бром-1-метил-1H-пиразола (200 мг), 4-метоксифенилбороновой кислоты (188 мг), карбоната натрия (328 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (43 мг), воды (0,6 мл) и 1,4-диоксана (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 3-(4-метоксифенил) -1-метил-1H-пиразол (200 мг).

MS m/z (M+H): 189.

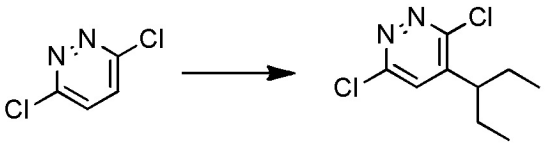
[1432] <0584-2-0584-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3, и 0554-3.

Пример No.			
0584	0584-2		MSm/z(M+H):267.
	0584-3		MSm/z(M+H):351.
	0584-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.74(2H,brs),8.70(1H,d,J=1.8Hz),8.23(1H,d,J=8.4Hz),7.97(1H,brs),7.67(1H,s),7.50(1H,d,J=8.4Hz),7.43(2H,d,J=8.7Hz),6.88(2H,d,J=8.7Hz),4.03(3H,s),3.80(3H,s),3.07-2.89(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):452.

[1433] <Пример 0585>

<0585-1>

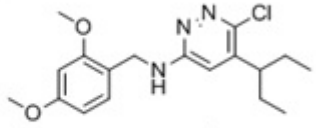
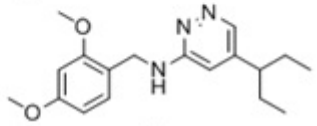
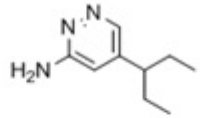
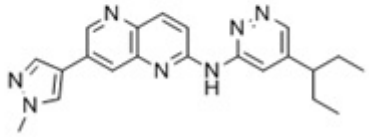


Пероксидосульфат калия (1,81 г) добавляли к смеси 3,6-дихлорпиридазина (1 г), серной кислоты (1,4 мл), 2-этилбутаноидной кислоты (1,10 мл), нитрата серебра (228 мг) и воды (33 мл) при 70°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали при помощи льда, к ней добавляли карбонат натрия (10 г) и хлорид натрия (1 г), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и к нему добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3,6-дихлор-4-(пентан-3-ил)пиридазин (1,07 г).

MS m/z (M+H): 219.

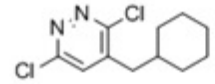
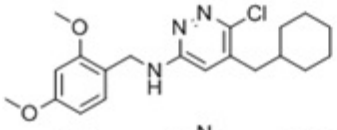
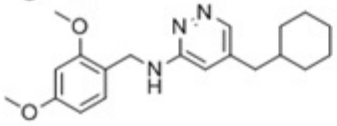
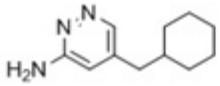
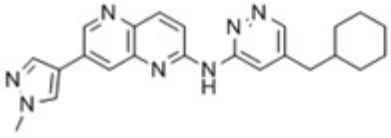
[1434] <0585-2-0585-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0559-2, 0559-3, 0559-4, и 0554-3.

Пример No.			
0585	0585-2		MSm/z(M+H):350.
	0585-3		MSm/z(M+H):316.
	0585-4		MSm/z(M+H):166.
	0585-5		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.68(1H,s),9.03(1H,d,J=1.8Hz),8.78(1H,d,J=1.8Hz),8.63(1H,d,J=1.8Hz),8.45(1H,s),8.22(1H,d,J=9.0Hz),8.16(2H,brs),7.72(1H,d,J=9.0Hz),3.93(3H,s),3.52-3.30(1H,m),1.94-1.54(4H,m),0.83(6H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):374.

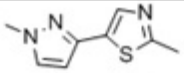
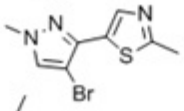
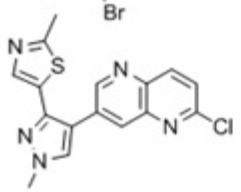
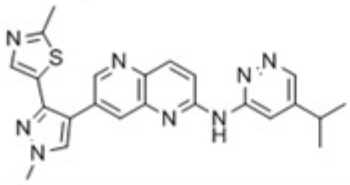
[1435] <Пример 0586>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0585-1, 0559-2, 0559-3, 0559-4 и 0554-3.

Пример No.			
0586	0586-1		MSm/z(M+H):245.
	0586-2		MSm/z(M+H):376.
	0586-3		MSm/z(M+H):342.
	0586-4		MSm/z(M+H):192.
	0586-5		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.67(1H,s),9.03(1H,d,J=2.1Hz),8.75(1H,d,J=2.1Hz),8.61(1H,brs),8.44(1H,s),8.21(1H,d,J=9.3Hz),8.19(1H,s),8.13(1H,s),7.70(1H,d,J=9.3Hz),3.93(3H,s),2.60(2H,d,J=6.6Hz),1.75-1.55(6H,m),1.34-0.91(5H,m). MSm/z(M+H):400.

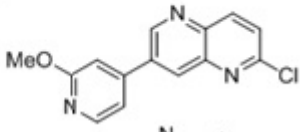
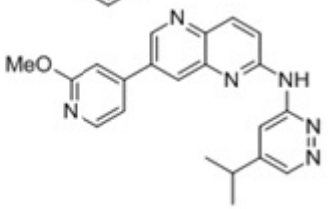
2352] <Пример 0587>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0583-1, 0555-2, 0478-3 и 0554-3.

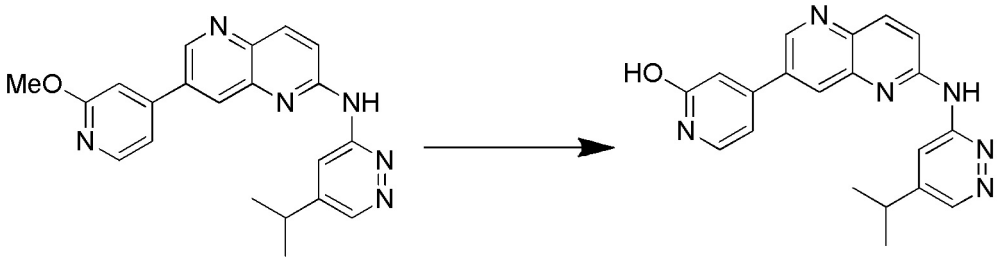
Пример No.			
0587	0587-1		MSm/z(M+H):180.
	0587-2		MSm/z(M+H):258.
	0587-3		MSm/z(M+H):342.
	0587-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.85(1H,brs),8.77(1H,brs),8.75(1H,d,J=2.1Hz),8.28(1H,d,J=9.0Hz),8.07(1H,d,J=2.1Hz),7.67(1H,d,J=9.0Hz),7.61(1H,s),7.58(1H,s),4.02(3H,s),3.07-2.94(1H,m),2.67(3H,s),1.37(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):443.

[1436] <Пример 0588>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0646-1 и 0015-4.

Пример No.			
0588	0588-1		MSm/z(M+H):272.
	0588-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.84(1H,s),9.14(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=1.3Hz),8.47(1H,d,J=2.0Hz),8.34-8.31(2H,m),7.82(1H,d,J=9.2Hz),7.56(1H,dd,J=5.3,1.3Hz),7.40(1H,s),3.94(3H,s),3.07-3.05(1H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):373.

[1437] <Пример 0589>



Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(2-метоксипиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (29 мг) и 48% бромистоводородной кислоты (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 9 часов. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, метанол-хлороформ), получая, таким образом, 4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-ол (7 мг) в виде белого твердого вещества.

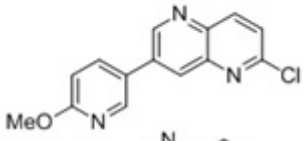
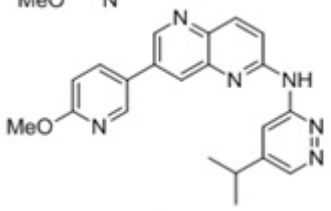
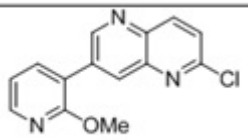
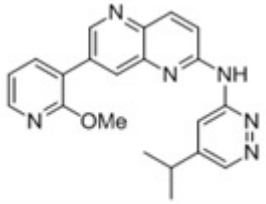
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,77 (1H, с), 10,83 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,79 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,38 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,80 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,55 (1H, д, J=7,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=1,3 Гц), 6,73 (1H, д, J=7,3 Гц), 3,07-3,04 (1H,

м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 359.

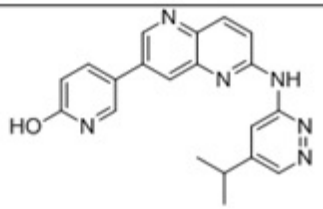
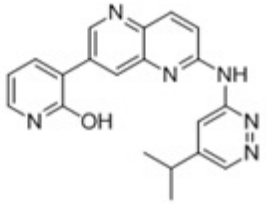
[1438] <Примеры 0590 и 0591>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0646-1 и 0015-4.

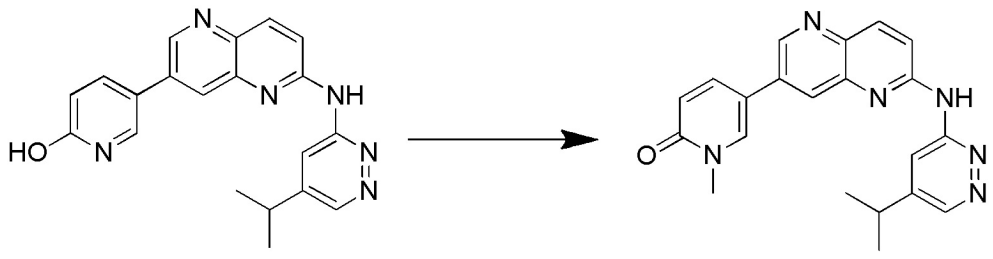
Пример No.		
0590	0590-1 	MSm/z(M+H):272.
	0590-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.78(1H,s),9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=2.6Hz),8.36(1H,d,J=2.0Hz),8.30(1H,d,J=2.6Hz),8.27(1H,d,J=2.0Hz),7.77(1H,d,J=8.9Hz),7.02(1H,d,J=8.9Hz),3.94(3H,s),3.09-2.98(1H,m),1.32(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):373.
0591	0591-1 	MSm/z(M+H):272.
	0591-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.78(1H,s),8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=1.3Hz),8.31-8.28(3H,m),8.03(1H,dd,J=7.3,2.0Hz),7.80(1H,d,J=9.2Hz),7.20(1H,dd,J=7.3,4.6Hz),3.94(3H,s),3.06-2.97(1H,m),1.30(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):373.

[1439] <Примеры 0592 и 0593>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0589.

Пример No.		
0592		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 12.03(1H,s),10.74(1H,s),9.01(1H,d,J=2.6Hz),8.87(1H,d,J=1.3Hz),8.77(1H,d,J=1.3Hz),8.26-8.23(2H,m),8.11-8.05(2H,m),7.73(1H,d,J=9.2Hz),6.52(1H,d,J=10.6Hz),3.08-2.98(1H,m),1.32(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):359.
0593		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.99(1H,s),10.73(1H,s),9.06(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=1.3Hz),8.51(1H,d,J=1.3Hz),8.26(1H,d,J=9.2Hz),7.98(1H,dd,J=6.9,2.2Hz),7.76(1H,d,J=9.2Hz),7.52(1H,dd,J=5.9,2.2Hz),6.40(1H,dd,J=6.9,5.9Hz),3.06-2.97(1H,m),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):359.

[1440] <Пример 0594>



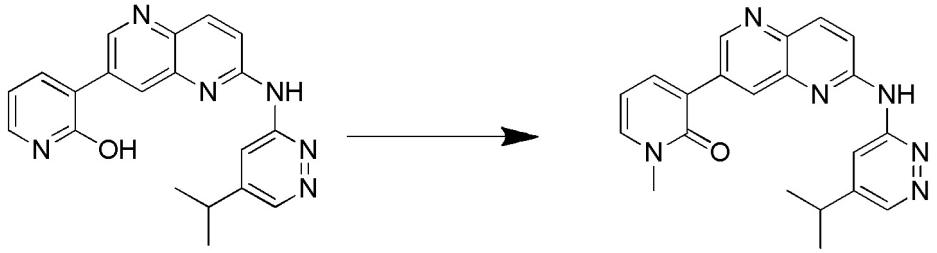
Смесь 5-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-

ола (10 мг), ацетона (5 мл), йодметана (3 мкл) и карбоната калия (12 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 5,5 часов. Метанол (1 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 5-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,75 (1H, с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,28-8,24 (2H, м), 8,08 (1H, дд, J=9,6,2,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,58 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,57 (3H, с), 3,08-2,99 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 373.

[1441] <Пример 0595>

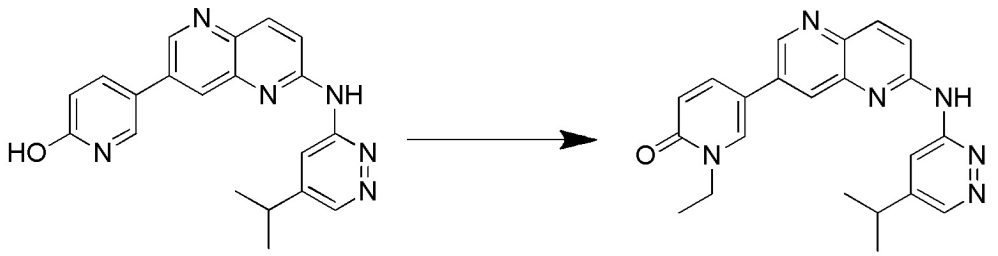


3-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0594.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 9,03 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,94 (1H, дд, J=6,9,2,3 Гц), 7,87 (1H, дд, J=6,6,2,3 Гц), 7,77 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,43 (1H, дд, J=6,9,6,6 Гц), 3,57 (3H, с), 3,06-2,97 (1H, м), 1,31 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 373.

[1442] <Пример 0596>



Смесь 5-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-ола (20 мг), ацетона (2 мл), метанола (2 мл), карбоната калия (25 мг) и йодэтана (7 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17,5 часов и перемешивали в течение 5 часов при кипячении с обратным холодильником. Йодэтан (7 мкл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель),

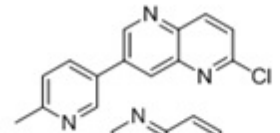
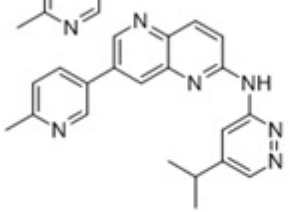
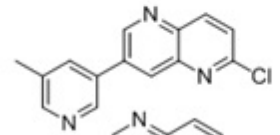
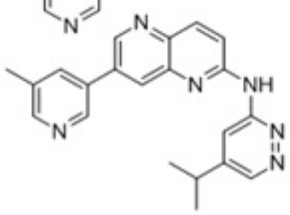
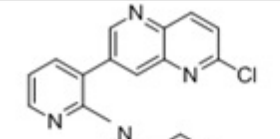
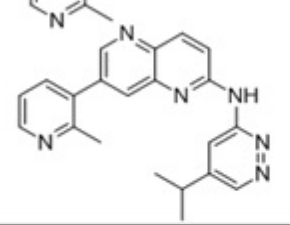
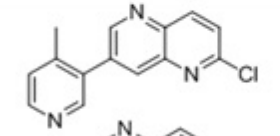
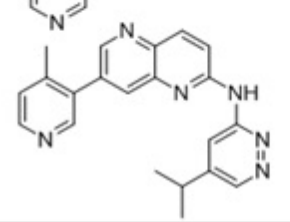
получая, таким образом, 1-этил-5-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он (7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,28-8,24 (2H, м), 8,06 (1H, дд, J=9,2,2,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,57 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,05 (2H, кв.,J=7,3 Гц), 3,09-2,99 (1H, м), 1,34-1,27 (9H, м).

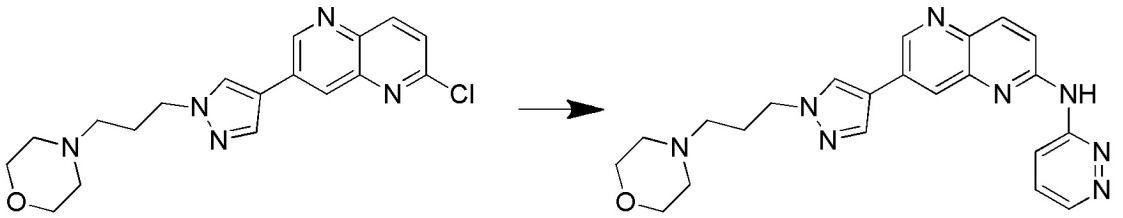
MS m/z (M+H): 387.

[1443] <Примеры 0597 до 0600>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No.			
0597	0597-1		MSm/z(M+H):256.
	0597-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.80(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),9.00(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.41(1H,d,J=2.0Hz),8.31(1H,d,J=9.2Hz),8.23(1H,dd,J=7.9,2.0Hz),7.79(1H,d,J=9.2Hz),7.45(1H,d,J=7.9Hz),3.06-3.03(1H,m), 2.57(3H,s),1.32(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):357.
0598	0598-1		MSm/z(M+H):256.
	0598-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.80(1H,s),9.11(1H,d,J=2.0Hz),8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.53(1H,d,J=1.3Hz),8.44(1H,d,J=1.3Hz),8.31(1H,d,J=9.2Hz),8.17(1H,s),7.80(1H,d,J=9.2Hz),3.10-3.01(1H,m),2.43 (3H,s),1.32(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):357.
0599	0599-1		MSm/z(M+H):256.
	0599-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.81(1H,s),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=1.3Hz),8.57(1H,dd,J=4.8,1.3Hz),8.32(1H,d,J=9.2Hz),8.18(1H,d,J=2.0Hz),7.85-7.80(2H,m), 7.40(1H,dd,J=7.6,4.8Hz),3.06-2.95(1H,m), 2.50(3H,s),1.29(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):357.
0600	0600-1		MSm/z(M+H):256.
	0600-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.82(1H,s),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),8.56(1H,s),8.54(1H,d,J=5.3Hz),8.33(1H,d,J=9.2Hz),8.20(1H,d,J=2.0Hz),7.82(1H,d,J=9.2Hz),7.44(1H,d,J=5.3Hz),3.06-2.95(1H,m), 2.35(3H,s),1.29(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):357.

[1444] <Пример 0601>



7-(1-(3-Морфолинопропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0001-5.

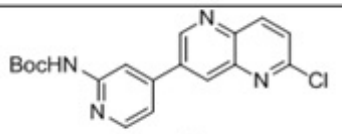
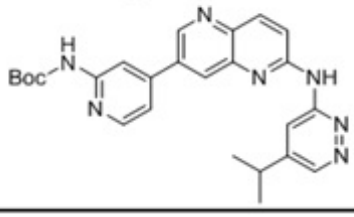
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,81 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,94 (1H, дд, J=9,2,1,3 Гц), 8,88 (1H, дд, J=4,6,1,3 Гц), 8,53 (1H, с), 8,29 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,18 (1H, с), 7,70-7,63 (2H, м), 4,20 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,58 (4H, т, J=4,6 Гц), 2,36-2,27 (6H, м), 2,05-1,96 (2H, м).

MS m/z (M+H): 417.

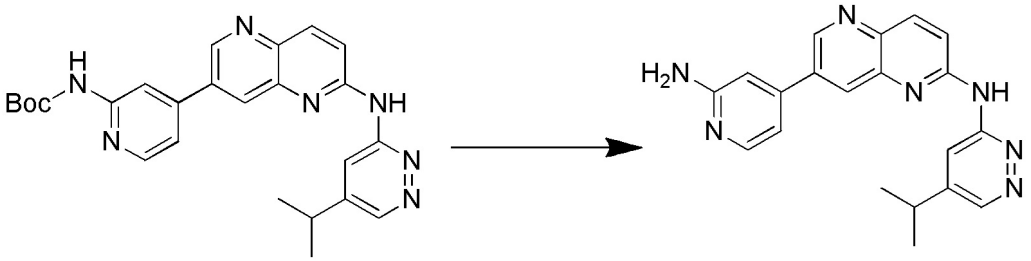
[1445] <Пример 0602>

<0602-1 и 0602-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No.		
0602-1		MSm/z(M+H):301.
0602 0602-2		MSm/z(M+H):458.

[1446] <0602-3>

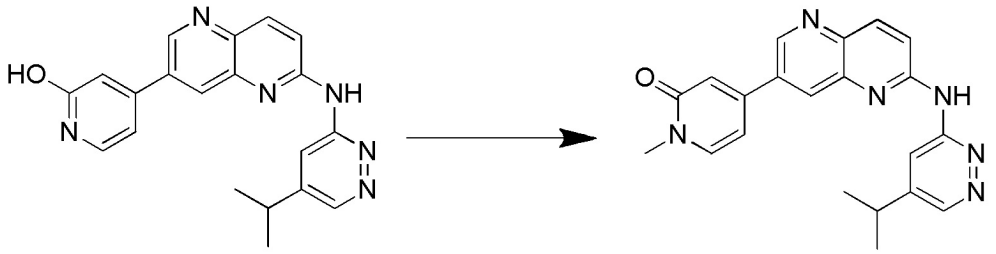


Смесь трет-бутил (4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил) пиридин-2-ил)карбамата (19 мг), 1,4-диоксана (2 мл) и 2 моль/л хлористоводородной кислоты (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(2-аминопиридин-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,82 (1H, с), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,78 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,33-8,28 (2H, м), 8,07 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,80 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,00 (1H, дд, J=5,3,2,0 Гц), 6,88 (1H, с), 6,12 (2H, с), 3,10-3,01 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 358.

[1447] <Пример 0603>



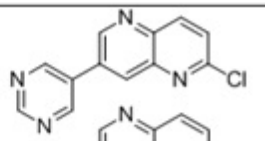
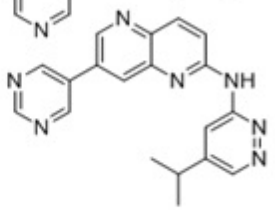
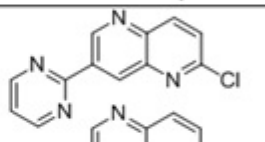
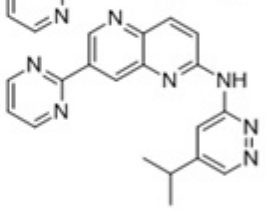
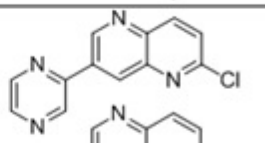
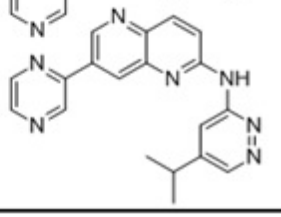
Смесь 4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)пиридин-2-ола (10 мг), ацетона (1 мл), метанола (1 мл), карбоната калия (12 мг) и йодметана (3 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метилпиридин-2(1H)-он (6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,83 (1H, с), 9,07 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,30 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,88 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,81 (1H, дд, J=7,3,2,0 Гц), 3,50 (3H, с), 3,11-3,01 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 373.

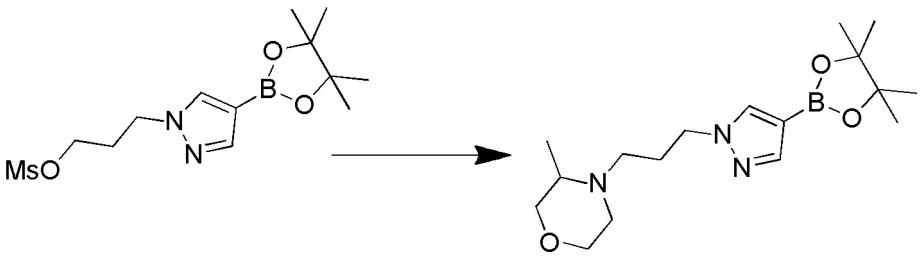
[1448] <Примеры 0604-0606>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No.			
0604	0604-1		MSm/z(M+H):243.
	0604-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.84(1H,s),9.40(2H,s),9.30(1H,s),9.18(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.58(1H,d,J=2.0Hz),8.33(1H,d,J=9.2Hz),7.82(1H,d,J=9.2Hz),3.09-3.00(1H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):344.
0605	0605-1		MSm/z(M+H):243.
	0605-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.86(1H,s),9.67(1H,d,J=2.0Hz),9.05(2H,d,J=5.3Hz),8.95(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,d,J=2.0Hz),8.34(1H,d,J=9.2Hz),7.84(1H,d,J=9.2Hz),7.59(1H,dd,J=5.3,5.3Hz),3.11-3.01(1H,m),1.34(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):344.
0606	0606-1		MSm/z(M+H):243.
	0606-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.85(1H,s),9.56(1H,d,J=2.0Hz),9.47(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,d,J=2.0Hz),8.87-8.84(1H,m),8.80(2H,s),8.75(1H,d,J=2.0Hz),8.33(1H,d,J=9.2Hz),7.83(1H,d,J=9.2Hz),3.10-3.01(1H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):344.

[1449] <Пример 0607>

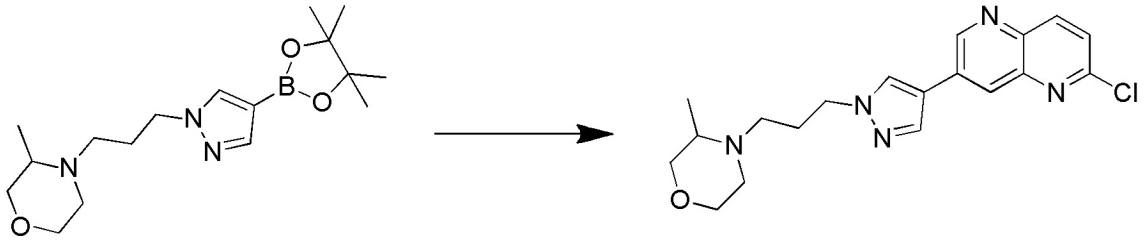
<0607-1>



Смесь 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил метансульфоната (200 мг), 1,4-диоксана (5 мл), 3-метилморфолина (247 мг), карбоната цезия (398 мг) и йодида натрия (27 мг) перемешивали при 80°C в течение 5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-метил-4-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил) морфолин (64 мг).

MS m/z (M+H): 336.

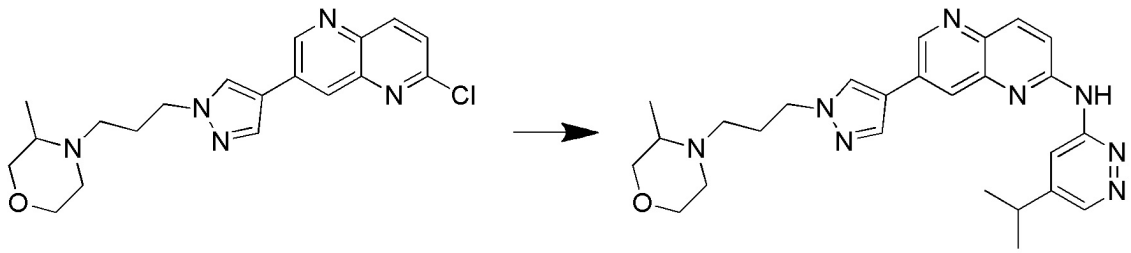
[1450] <0607-2>



Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (46 мг), 3-метил-4-(3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолина (64 мг), карбоната натрия (40 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (7 мг), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)-3-метилморфолин (77 мг).

MS m/z (M+H): 372.

[1451] <0607-3>



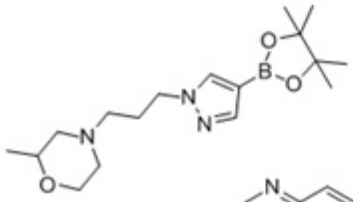
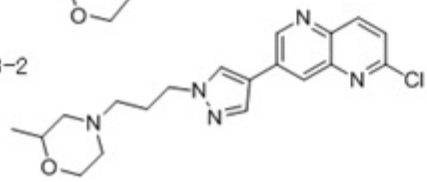
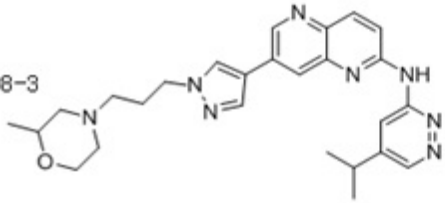
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-метилморфолино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,23-8,18 (3H, м), 7,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,20 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,70-3,46 (3H, м), 3,13-2,99 (2H, м), 2,74-2,64 (2H, м), 2,31-2,26 (1H, м), 2,20-2,11 (2H, м), 2,02-1,97 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц), 0,85 (3H, д, J=6,3 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1452] <Пример 0608>

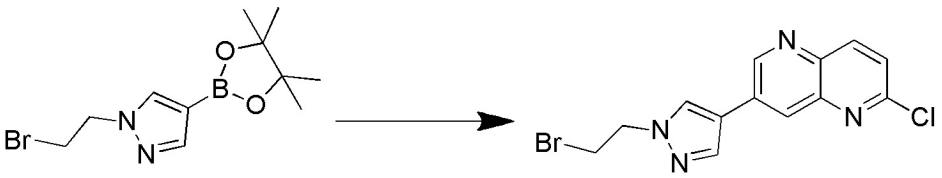
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0607-1, 0607-2 и 0015-4.

Пример No.		
0608-1		MSm/z(M+H):336.
0608-2		MSm/z(M+H):372.
0608-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.19(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.73(1H,d,J=9.9Hz),3.54-3.45(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.76-2.63(2H,m),2.28(2H,t,J=6.9Hz),2.05-1.89(3H,m),1.64(1H,t,J=10.2Hz),1.33(6H,d,J=7.3Hz),1.03(3H,d,J=5.9Hz). MSm/z(M+H):473.

0608

[1453] <Примеры 0609 и 0610>

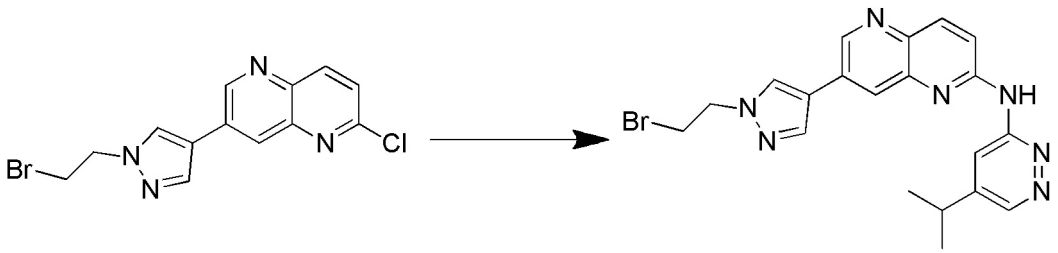
<0609-1 и 0610-1>



7-(1-(2-Бромэтил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин получали так же, как описано в примере 0607-2.

MS m/z (M+H): 339.

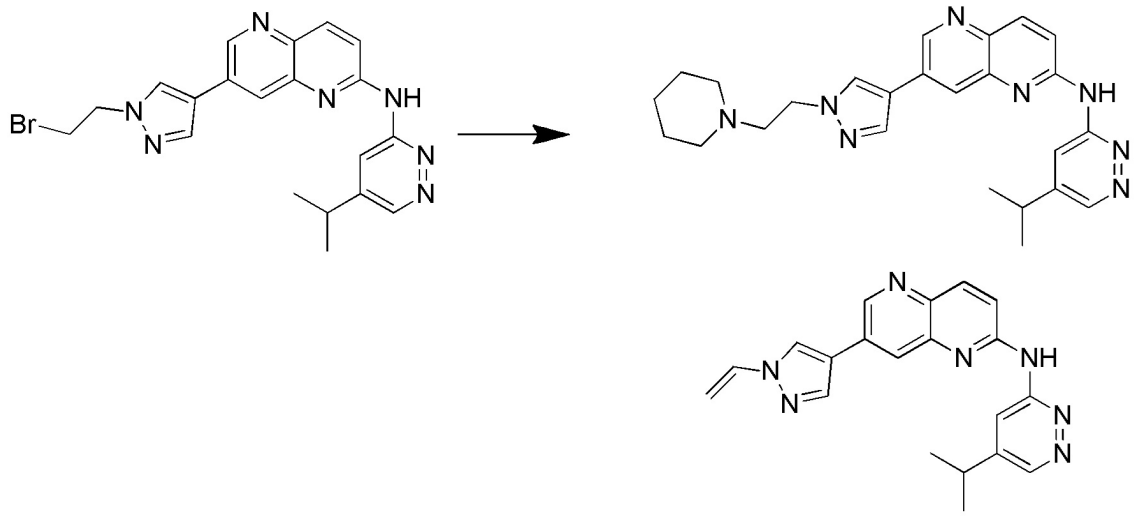
[1454] <0609-2 и 0610-2>



7-(1-(2-Бромэтил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

MS m/z (M+H): 438.

[1455] <0609-3 и 0610-3>



Смесь 7-(1-(2-бромэтил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), 1,4-диоксана (5 мл), пиперидина (10 мкл) и карбоната цезия (33 мг) перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов. Йодид натрия (2,2 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли пиперидин (10 мкл), а затем перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли отстаиваться в течение ночи, и к ней добавляли пиперидин (10 мкл), а затем перемешивали при 120°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, и N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-винил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

[1456] <Пример 0609>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,71 (1H, с), 9,03 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,23-8,17 (3H, м), 7,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,27 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,08-2,98 (1H, м), 2,72 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,41 (4H, т, J=5,3 Гц), 1,49 (4H, т, J=5,3 Гц), 1,43-1,36 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 443.

[1457] <Пример 0610>

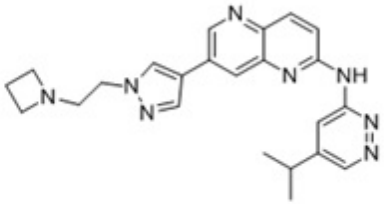
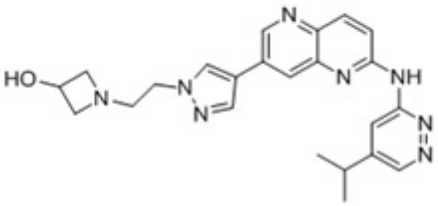
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-винил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,72 (1H, с), 9,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88 (1H, с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,42 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,30 (1H, дд, J=15,3,8,7 Гц), 5,69 (1H, д, J=15,3 Гц), 4,97 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,09-2,99 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=6,6 Гц).

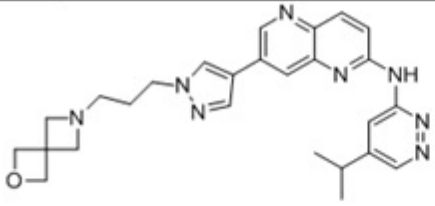
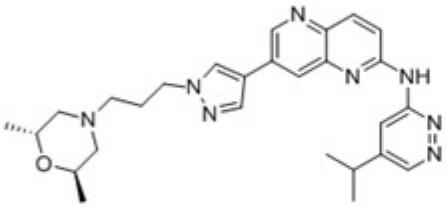
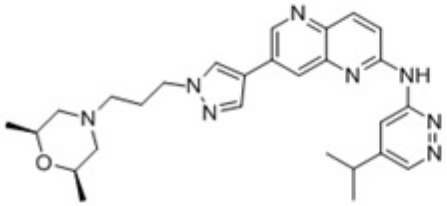
MS m/z (M+H): 358.

[1458] <Примеры 0611 и 0612>

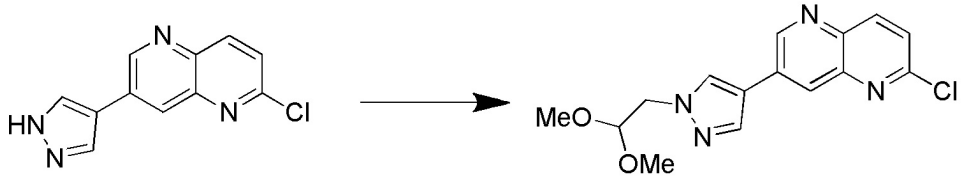
Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0609-3.

Пример No.		
0611		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.24-8.19(2H,m), 8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.10(2H,t,J=6.3Hz),3.12-2.99(5H,m),2.79(2H,t,J=6.3Hz),1.98-1.88(2H,m), 1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):415.
0612		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.23-8.17(3H,m), 7.70(1H,d,J=9.2Hz),5.27(1H,brs),4.12(2H,t,J=6.1Hz),3.51-3.45(2H,m),3.39-3.26(1H,m),3.09-2.99(1H,m), 2.83(2H,t,J=6.1Hz),2.76-2.72(2H,m), 1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):431.

[1459] <Примеры 0613 до 0615>
Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

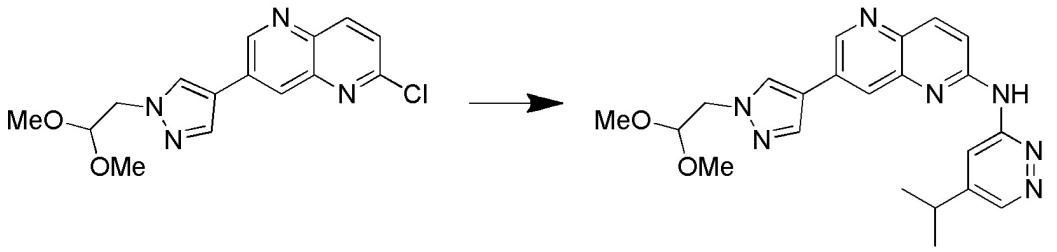
Пример No.		
0613		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.23-8.17(3H,m), 7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.59(4H,s),4.16(2H,t,J=6.9Hz),3.24(4H,s),3.09-2.99(1H,m),2.30(2H,t,J=6.9Hz), 1.85-1.75(2H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):471.
0614		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.23-8.19(3H,m), 7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.95-3.86(2H,m),3.09-2.98(1H,m),2.40-2.35(2H,m),2.21(2H,t,J=5.9Hz),2.09-1.97(4H,m), 1.33(6H,d,J=7.2Hz),1.14(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):487.
0615		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.18(3H,m), 7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.9Hz),3.60-3.51(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.72(2H,d,J=9.9Hz), 2.27(2H,t,J=6.9Hz),2.05-1.97(2H,m),1.55(2H,t,J=10.6Hz),1.33(6H,d,J=7.3Hz),1.03(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):487.

[1460] <Примеры 0616 и 0617>
<0616-1 и 0617-1>



2-Хлор-7-(1-(2,2-диметоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин получали так же, как описано в примере 0646-2.

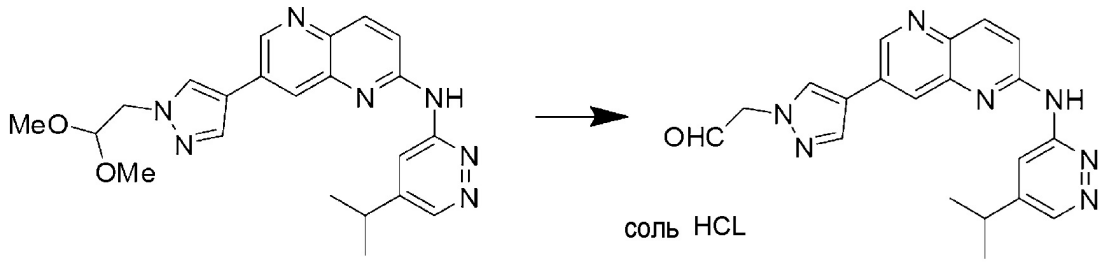
[1461] <0616-2 и 0617-2>



7-(1-(2,2-Диметоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0646-3.

MS m/z (M+H): 420.

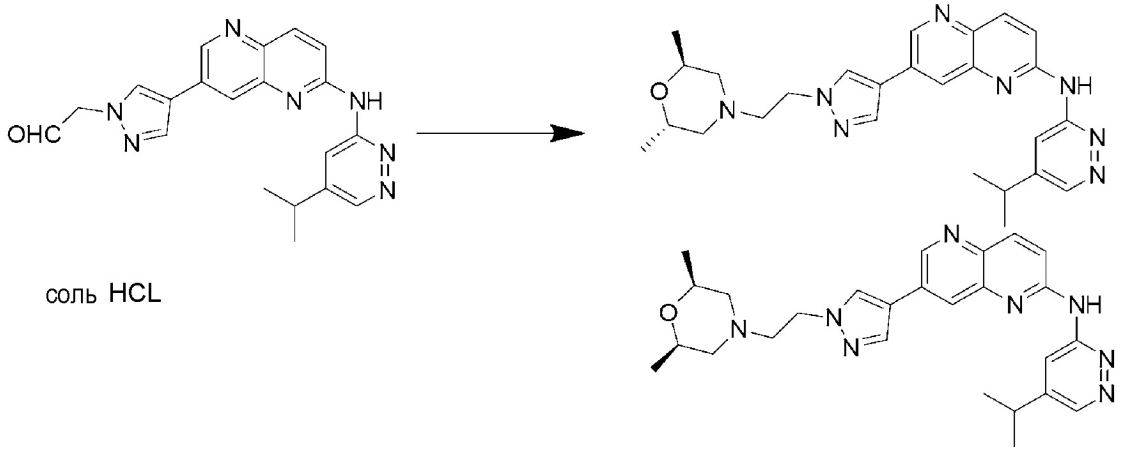
[1462] <0616-3 и 0617-3>



Гидрохлорид 2-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетальдегида получали так же, как описано в примере 0426-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,73 (1H, д, J=15,9 Гц), 9,30 (1H, дд, J=14,9,2,3 Гц), 8,88 (1H, дд, J=8,6,2,0 Гц), 8,77-8,75 (2H, м), 8,62-8,20 (4H, м), 7,76-7,70 (1H, м), 6,54 (1H, с), 4,18-4,15 (2H, м), 3,09-3,06 (1H, м), 1,35 (6H, д, J=2,0 Гц).

[1463] <0616-4 и 0617-4>



7-(1-(2-((2S,6S)-2,6-Диметилморфолино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества и 7-(1-(2-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества получали так же, как описано в примере 0426-2.

[1464] <Пример 0616>

7-(1-(2-((2S,6S)-2,6-Диметилморфолино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,51 (1H, с), 8,93 (2H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, с), 7,96 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,32 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,07-3,98 (2H, м), 3,11-3,02 (1H, м), 2,88-2,71 (2H, м), 2,58-2,52 (2H, м), 2,25-2,17 (2H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,24 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1465] <Пример 0617>

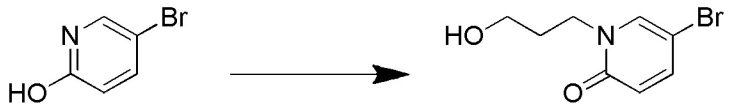
7-(1-(2-((2S,6R)-2,6-Диметилморфолино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,78 (1H, с), 8,95 (1H, с), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,96 (2H, с), 7,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,34 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,73-3,64 (2H, м), 3,12-3,02 (1H, м), 2,86 (2H, т, J=6,3 Гц), 2,74 (2H, д, J=10,6 Гц), 1,89 (2H, т, J=10,6 Гц), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,17 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1466] <Пример 0618>

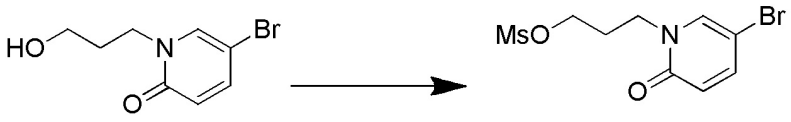
<0618-1>



В раствор 5-бромпиридин-2-ола (200 мг) в метаноле (5 мл) добавляли 3-бромпропан-1-ол (151 мкл) и карбонат калия (477 мг), а затем перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. К реакционной смеси добавляли йодид натрия (17 мг) и 3-бромпропан-1-ол (100 мкл), а затем перемешивали в течение 11 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 5-бром-1-(3-гидроксипропил)пиридин-2(1H)-он (250 мг).

MS m/z (M+H): 232.

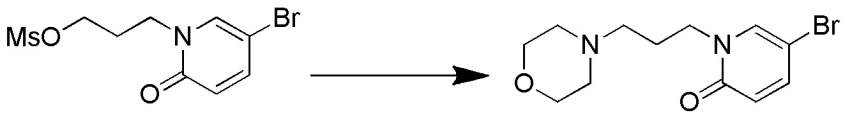
[1467] <0618-2>



Метансульфонилхлорид (91 мкл) добавляли к смеси 5-бром-1-(3-гидроксипропил) пиридин-2(1H)-она (180 мг), дихлорметана (5 мл) и триэтиламина (324 мкл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали в течение 1,5 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 3-(5-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил метансульфонат (259 мг).

MS m/z (M+H): 312.

[1468] <0618-3>

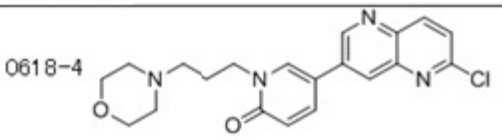
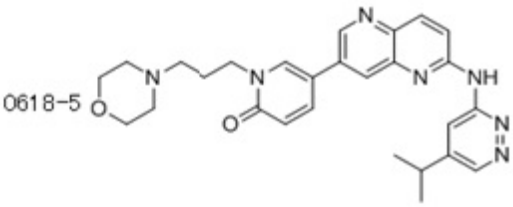


Смесь 3-(5-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)пропил метансульфоната (259 мг), 1,4-диоксана (5 мл), морфолина (295 мкл), карбоната цезия (547 мг) и йодида натрия (37 мг) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Этилацетат добавляли к реакционной смеси, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 5-бром-1-(3-морфолинопропил)пиридин-2(1H)-он (258 мг).

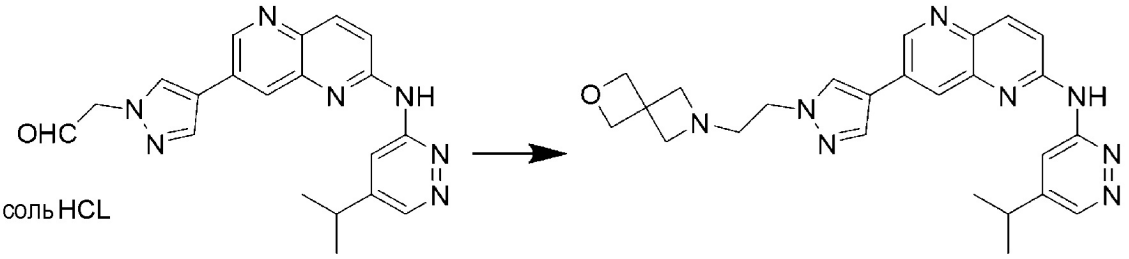
MS m/z (M+H): 303.

[1469] <0618-4 и 0618-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No.		
0618-4		MSm/z(M+H):385.
0618 0618-5		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.75(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.75(1H,d,J=2.0Hz),8.46(1H,d,J=2.0Hz),8.28-8.24(2H,m),8.07(1H,dd,J=9.2,2.0Hz),7.73(1H,d,J=9.2Hz),6.56(1H,d,J=9.2Hz),4.05(2H,t,J=6.9Hz),3.54(4H,t,J=4.3Hz),3.08-2.99(4H,m),2.36-2.27(6H,m),1.90(2H,t,J=6.9Hz),1.32(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):486.

[1470] <Пример 0619>



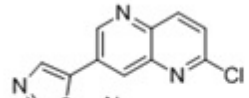
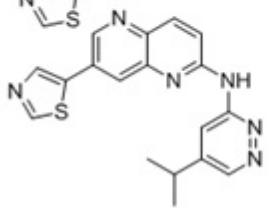
7-(1-(2-(2-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,23 (1H, с), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86-8,76 (2H, м), 8,25 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,71 (4H, с), 4,23-4,16 (2H, м), 3,36 (4H, с), 3,11-3,03 (1H, м), 2,96-2,90 (2H, м), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 457.

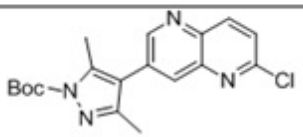
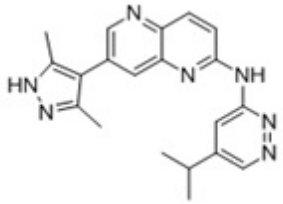
[1471] <Пример 0620>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No.			
0620	0620-1		MSm/z(M+H):248.
	0620-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.82(1H,s),9.25(1H,s),9.12(1H,d,J=2.6Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.75(1H,d,J=2.0Hz),8.67(1H,s),8.34(1H,d,J=2.6Hz),8.28(1H,d,J=9.2Hz),7.78(1H,d,J=9.2Hz),3.11-3.01(1H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):349.

[1472] <Пример 0621>

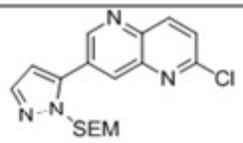
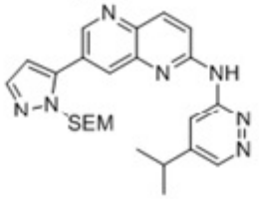
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0607-2 и 0015-4.

Пример No.			
0621	0621-1		MSm/z(M+H):359.
	0621-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ 12.54(1H,s),10.73(1H,s),8.84(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.70(1H,d,J=2.0Hz),8.26(1H,d,J=9.2Hz),7.95(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,d,J=9.2Hz),3.03-2.97(1H,m),2.33(3H,s),2.27(3H,s),1.30(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):360.

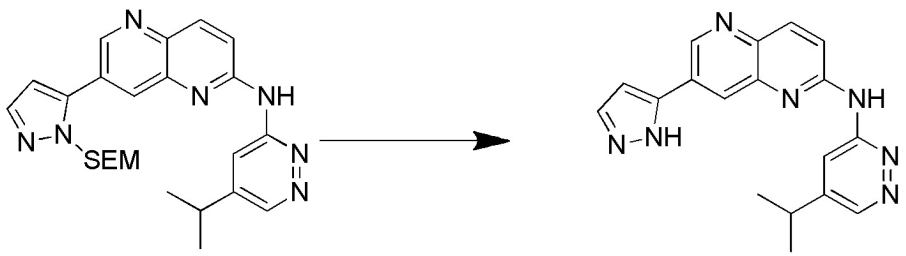
[1473] <Пример 0622>

<0622-1 и 0622-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0607-2 и 0015-4.

Пример No.			
0622	0622-1		MSm/z(M+H):361.
	0622-2		MSm/z(M+H):462.

[1474] <0622-3>



Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (75 мг), 1,4-диоксана (2 мл) и 2 моль/л

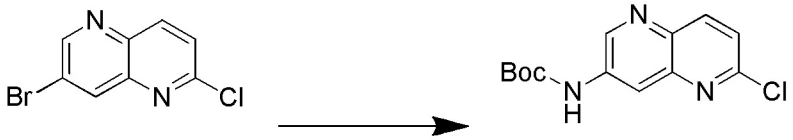
хлористоводородной кислоты (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 3,5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат, насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия, и органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1H-пиразол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (21 мг)) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 13,19 (1H, с), 10,74 (1H, с), 9,25 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,92 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,05 (1H, с), 3,09-3,00 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 332.

[1475] <Пример 0623>

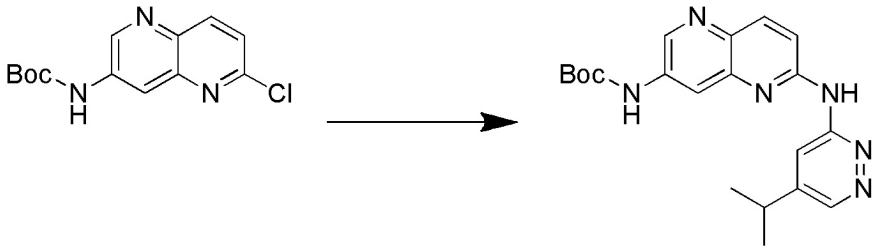
<0623-1>



Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (50 мг), трет-бутил карбамата (32 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (18 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (23 мг), карбоната цезия (187 мг) и 1,4-диоксана (4 мл) перемешивали при 120°C в течение 9 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил (6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)карбамат (47 мг).

MS m/z (M+H): 280.

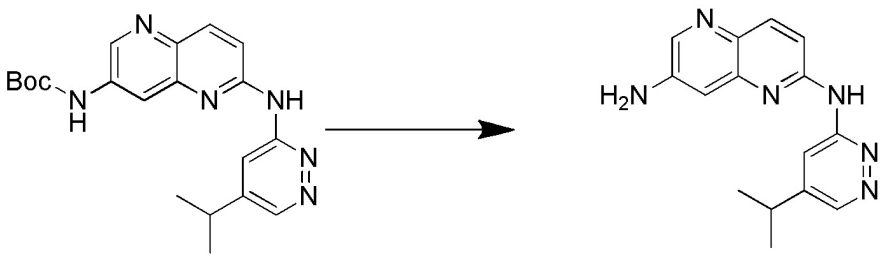
[1476] <0623-2>



Трет-бутил (6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)карбамат получали так же, как описано в примере 0646-3.

MS m/z (M+H): 381.

[1477] <0623-3>



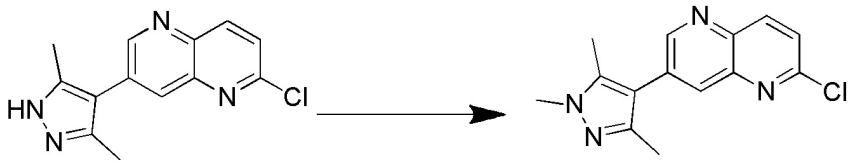
Смесь трет-бутил (6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил) карбамата (16 мг), 1,4-диоксана (1 мл) и 2 моль/л хлористоводородной кислоты (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли этилацетат, насыщенный водным раствором гидрокарбоната натрия, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (8 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,44 (1H, с), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,97 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,34 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 5,91 (2H, с), 3,02-2,92 (1H, м), 1,30 (6H, д, J=7,6 Гц).

MS m/z (M+H): 281.

[1478] <Пример 0624>

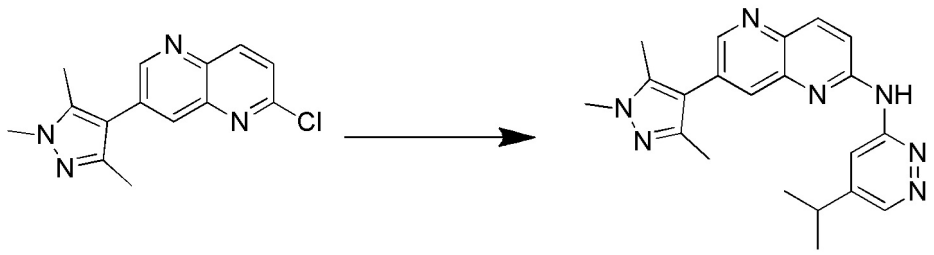
<0624-1>



Смесь 2-хлор-7-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (34 мг), 1,4-диоксана (2 мл), карбоната калия (54 мг) и йодметана (16 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли, йодметан (16 мкл) и N,N-диметилформамид (1 мл), а затем перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (20 мг).

MS m/z (M+H): 273.

[1479] <0624-2>

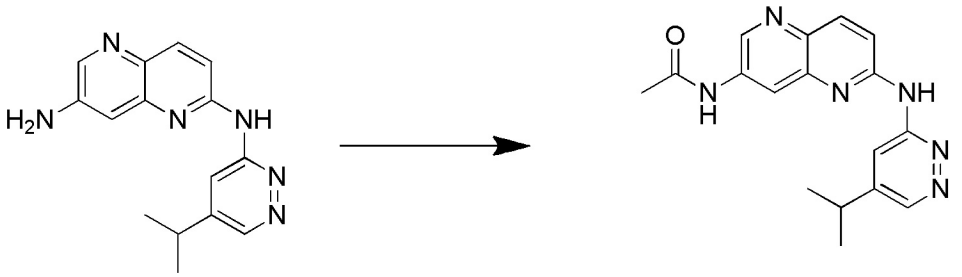


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,68 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,78 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,76 (3H, с), 3,02-2,99 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,22 (3H, с), 1,29 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 374.

[1480] <Пример 0625>



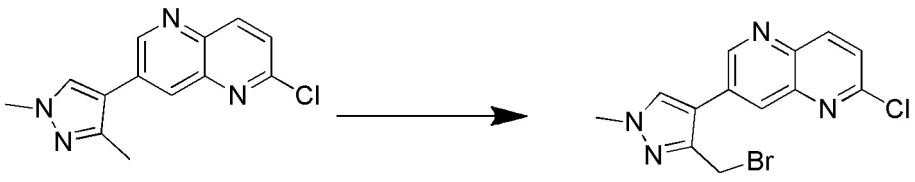
Смесь N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамина (5 мг), пиридина (1 мл), уксусного ангидрида (6 мкл) и N,N-диметилпиридин-4-амина (0,2 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил) амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)ацетамид (6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 10,47 (1H, с), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,81 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,46 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,17 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,05-2,95 (1H, м), 2,15 (3H, с), 1,31 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 323.

[1481] <Пример 0626>

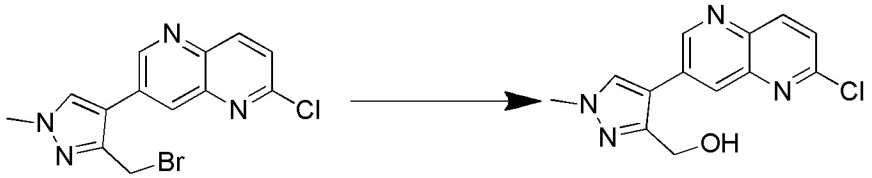
<0626-1>



Смесь 2-хлор-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (50 мг), хлорбензола (2 мл), N-бромсукцинимида (37 мг) и азобисизобутиронитрила (3 мг) перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов. Азобисизобутиронитрил (19 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 80°C в течение 7 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, этилацетат и к ней добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 7-(3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (45 мг).

MS m/z (M+H): 339.

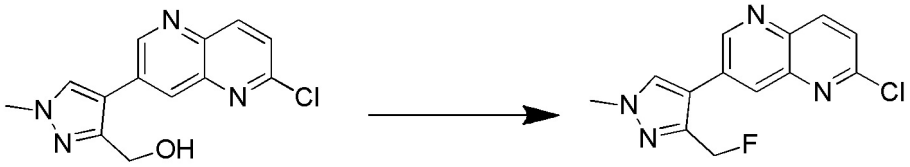
[1482] <0626-2>



Смесь 7-(3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридина (218 мг), 1,4-диоксана (10 мл), воды (5 мл) и карбоната калия (270 мг) перемешивали при 70°C в течение 1 часа, перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов и перемешивали при 90°C в течение 30 минут. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, (4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанол (48 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,30 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,45 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,42 (1H, с), 7,78-7,75 (1H, м), 5,44 (1H, т, J=5,0 Гц), 4,59 (2H, д, J=4,6 Гц), 3,89 (3H, с).

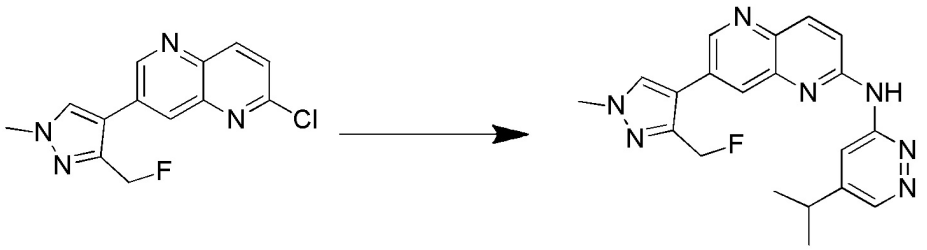
[1483] <0626-3>



Трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеру (37 мкл) добавляли к смеси (4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (50 мг) и дихлорметана (4 мл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали при 0°C в течение 2,5 часов. Посте того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 2-хлор-7-(3-(фторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (44 мг).

MS m/z (M+H): 277.

[1484] <0626-4>



7-(3-(Фторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,77 (1H, с), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,17 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,53 (2H, д, J=49,5 Гц), 3,95 (3H, д, J=1,3 Гц), 3,05-2,95 (1H, м), 1,31 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 378.

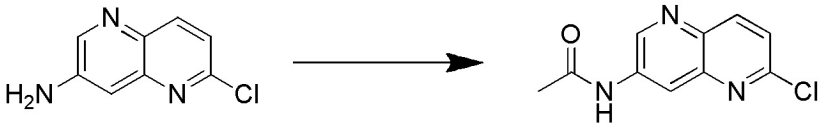
[1485] <Примеры 0627 и 0628>

<0627-1 и 0628-1>

6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-амин получали так же, как описано в примере 0623-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,51 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,15 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,08 (1H, д, J=2,6 Гц), 6,31 (2H, с).

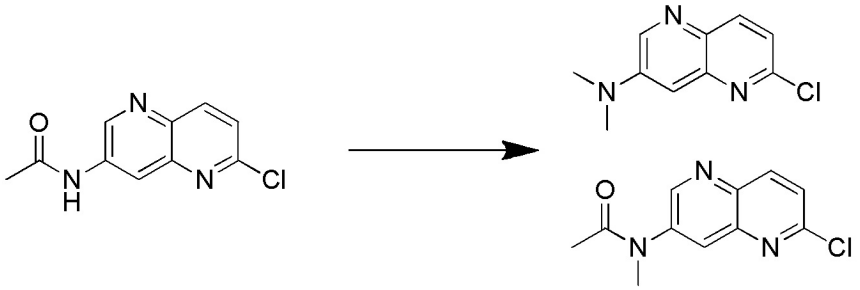
[1486] <0627-2 и 0628-2>



N-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)ацетамид получали так же, как описано в примере 0625-1.

MS m/z (M+H): 222.

[1487] <0627-3 и 0628-3>



Смесь N-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)ацетамида (16 мг), N,N-диметилформамида (1 мл), йодметана (7 мкл) и 60% гидрида натрия (3 мг) перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли йодметан (7 мкл) и 60% гидрид натрия (3 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 6-хлор-N,N-диметил-1,5-нафтиридин-3-амин (10 мг) и N-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-N-метилацетамид (7 мг).

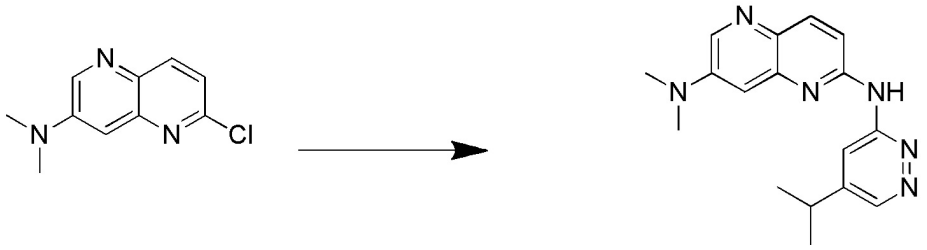
6-Хлор-N,N-диметил-1,5-нафтиридин-3-амин

MS m/z (M+H): 208.

N-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-N-метилацетамид

MS m/z (M+H): 236.

[1488] <0627-4>

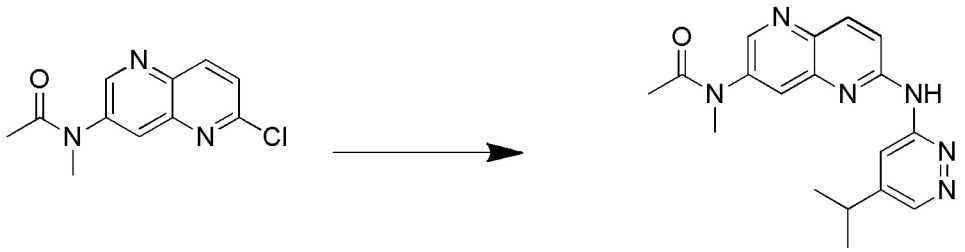


N^2-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-N^7,N^7-диметил-1,5-нафтиридин-2,7-диамин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,48 (1H, с), 8,82 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,43 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,05 (1H, д, J=2,6 Гц), 3,09 (6H, с), 3,05-2,96 (1H, м), 1,30 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 309.

[1489] <0628-4>



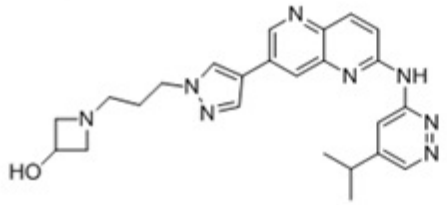
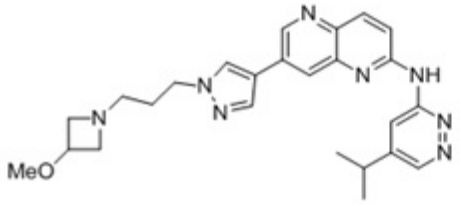
N-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-N-метилацетамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,81 (1H, с), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (2H, с), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,16 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,33 (3H, с), 3,06-2,97 (1H, м), 2,50 (3H, с), 1,31 (6H, д, J=6,6 Гц).

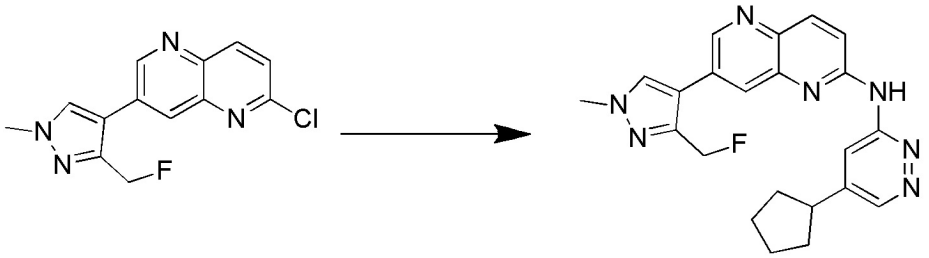
MS m/z (M+H): 337.

[1490] <Примеры 0629 и 0630>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0629		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.17(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),5.26(1H,s),4.20-4.14(3H,m),3.54-3.48(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.67-2.61(2H,m),2.36(2H,t,J=6.6Hz),1.87-1.78(2H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):445.
0630		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.18(2H,t,J=6.7Hz),3.98-3.91(1H,m),3.52-3.46(2H,m),3.14(3H,s),3.08-2.99(1H,m),2.76-2.72(2H,m),2.39(2H,t,J=6.7Hz),1.88-1.79(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):459.

[1491] <Пример 0631>

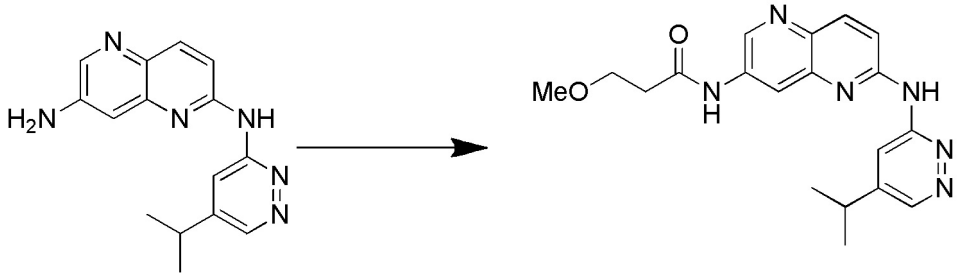


N-(5-Циклопентилпиридазин-3-ил)-7-(3-(фторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,76 (1H, с), 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,79 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,15 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,75 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,52 (2H, д, J=49,5 Гц), 3,95 (3H, д, J=1,3 Гц), 3,14-3,06 (1H, м), 2,18-2,08 (2H, м), 1,88-1,80 (2H, м), 1,78-1,64 (4H, м).

MS m/z (M+H): 404.

[1492] <Пример 0632>



Смесь N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамина (15 мг), N,N-диметилформамида (1 мл), 3-метоксипропионовой кислоты (9 мкл), гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (30 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (34 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный

остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метоксипропанамид (6 мг) в виде белого твердого вещества.

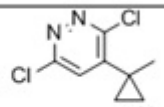
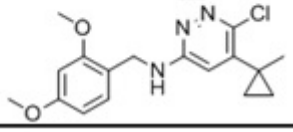
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 10,49 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,49 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,17 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,67 (2H, т, J=5,9 Гц), 3,27 (3H, с), 3,05-2,95 (1H, м), 2,66 (2H, т, J=5,9 Гц), 1,32 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 367.

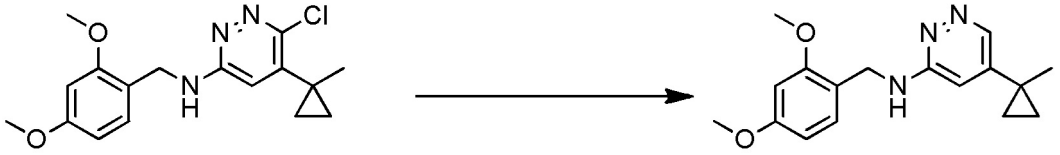
[1493] <Пример 0633>

<0633-1 и 0633-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0585-1 и 0559-2.

Пример No.		
0633	0633-1	 MSm/z(M+H)203.
	0633-2	 MSm/z(M+H)334.

[1494] <0633-3>

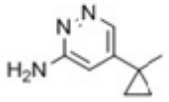
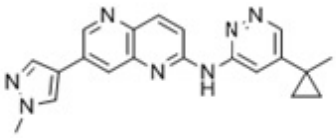


Смесь 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(1-метилциклопропил)пиридазин-3-амина (1,98 г), формиата аммония (739 мг), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (338 мг), триэтиламина (1,23 мл) и 1,2-диметоксиэтана (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, N-(2,4-диметоксибензил)-5-(1-метилциклопропил)пиридазин-3-амин (431 мг).

MS m/z (M+H): 300.

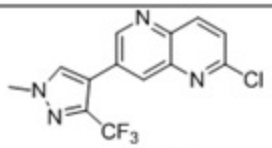
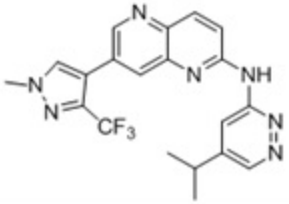
[1495] <0633-4 и 0633-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0559-4 и 0015-4.

Пример No.		
0633-4		MSm/z(M+H)150.
0633 0633-5		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.83(1H,brs),8.57(1H,brs),8.19(1H,d,J=8.7Hz),8.10(1H,brs),7.95(2H,brs),7.49(1H,d,J=8.7Hz),4.03(3H,s),1.60(3H,s),1.22-1.15(2H,m),1.14-1.06(2H,m). MSm/z(M+H)358.

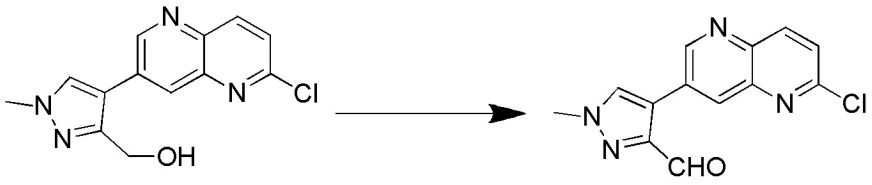
[1496] <Пример 0634>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0646-3.

Пример No.		
0634-1		MSm/z(M+H)313.
0634 0634-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.82(1H,s),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.80(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.29(1H,d,J=9.2Hz),8.10(1H,d,J=2.0Hz),7.79(1H,d,J=9.2Hz),4.02(3H,s),3.06-2.96(1H,m),1.30(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):414.

[1497] <Пример 0635>

<0635-1>

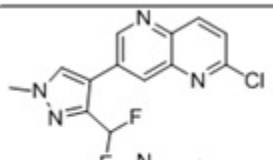
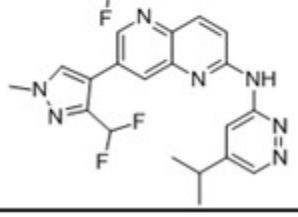


Смесь (4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метанола (16 мг), этилацетата (5 мл) и диоксида магния (16 мг) перемешивали в течение 4,5 часов при кипячении с обратным холодильником. К реакционной смеси добавляли диоксид магния (16 мг), а затем перемешивали в течение 10,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбальдегид (17 мг).

MS m/z (M+H): 273.

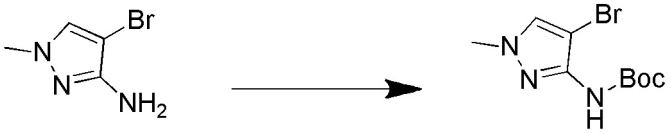
[1498] <0635-2 и 0635-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0626-3 и 0646-3.

Пример No.		
0635-2		MSm/z(M+H):295.
0635 0635-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.79(1H,s),8.91(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.27(1H,d,J=9.2Hz),8.22(1H,d,J=2.0Hz),7.76(1H,d,J=9.2Hz),7.19(1H,t,J=53.5Hz),3.98(3H,s),3.05-2.96(1H,m),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):396.

[1499] <Пример 0636>

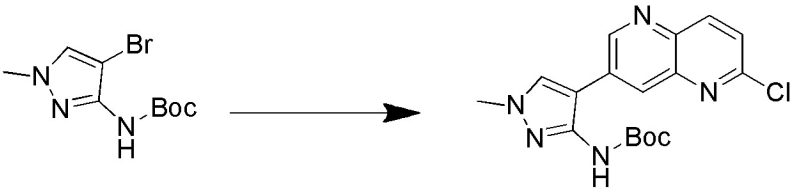
<0636-1>



Смесь 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амина (150 мг), ди-трет-бутил дикарбоната (664 мкл), N,N-диметилпиридин-4-амина (11 мг) и тетрагидрофурана (5 мл) перемешивали в течение 2,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем оставляли отстаиваться в течение ночи, и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли этанол (5 мл) и 20% водный раствор гидроксида натрия (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, трет-бутил (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат (198 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,70 (1H, с), 7,84 (1H, с), 3,75 (3H, с), 1,41 (9H,с).

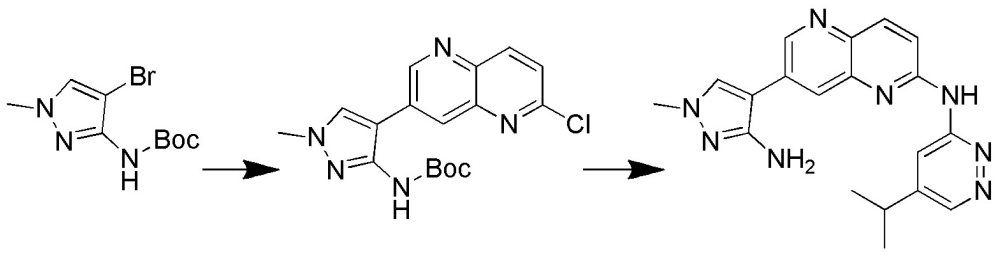
[1500] <0636-2>



Трет-бутил (4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамат получали так же, как описано в примере 0421-1.

MS m/z (M+H): 360.

[1501] <0636-3>



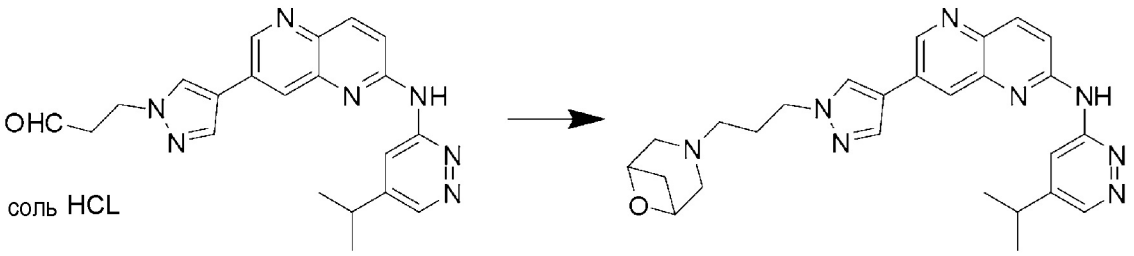
Твердое вещество получали так же, как описано в примере 0421-1.

Смесь полученного твердого вещества, 1,4-диоксана (1 мл) и 2 моль/л хлористоводородной кислоты (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (0,6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,66 (1H, с), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,05 (1H, с), 7,66 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,97 (2H, с), 3,69 (3H, с), 3,05-2,97 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 361.

[1502] <Пример 0637>

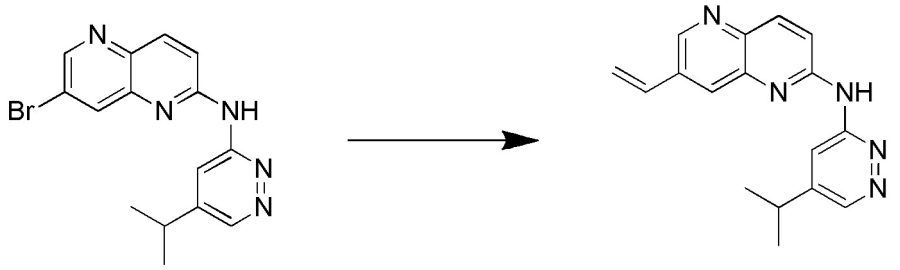


7-(1-(3-(6-Окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,51 (1H, с), 8,32-8,19 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,43 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,25 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,07-2,99 (3H, м), 2,88-2,81 (1H, м), 2,58-2,51 (4H, м), 2,26 (1H, д, J=7,9 Гц), 2,10-2,00 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 471.

[1503] <Пример 0638>



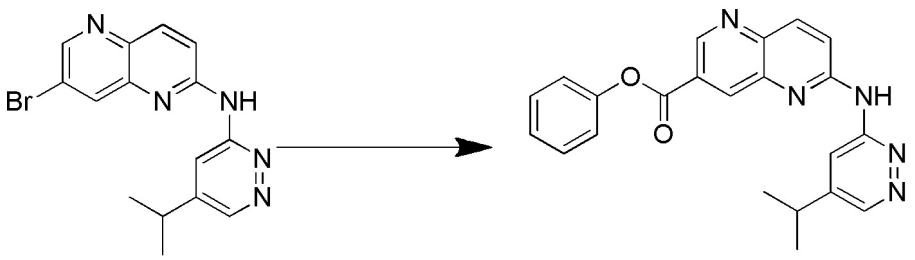
Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (15 мг), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (8 мкл), карбоната натрия (11 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (1 мг), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 6 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-винил-1,5-нафтиридин-2-амин (9 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,13 (1H, с), 7,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,99 (1H, дд, J=17,8,11,2 Гц), 6,21 (1H, д, J=17,8 Гц), 5,54 (1H, д, J=11,2 Гц), 3,08-2,97 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 292.

[1504] <Пример 0639>

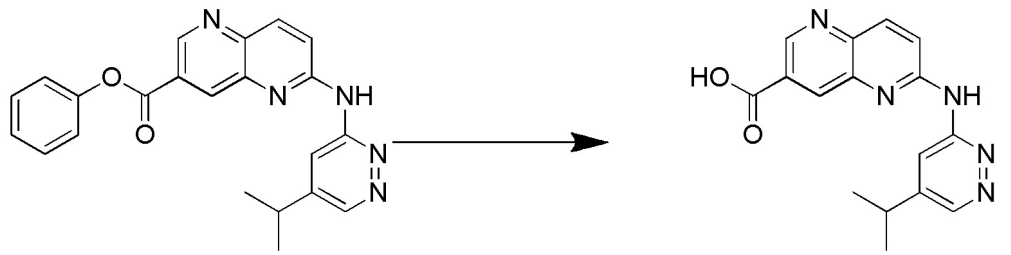
<0639-1>



Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (200 мг), фенил формиата (126 мкл), ацетата палладия (4 мг), три-трет-бутилфосфониум тетрафторбората (20 мг), триэтиламина (169 мкл) и N,N-диметилформамида (6 мл) перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество суспендировали, добавляя этанол, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, фенил 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоксилат (118 мг).

MS m/z (M+H): 386.

[1505] <0639-2>

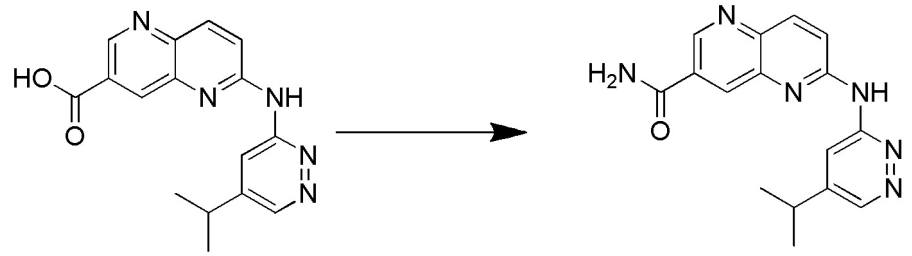


Смесь фенил 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоксилата (116 мг), метанола (3 мл) и 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли 2 моль/л хлористоводородную кислоту, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (91 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,68 (1H, с), 9,14 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,80 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,35 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,73 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,08-2,98 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 310.

[1506] <Пример 0640>



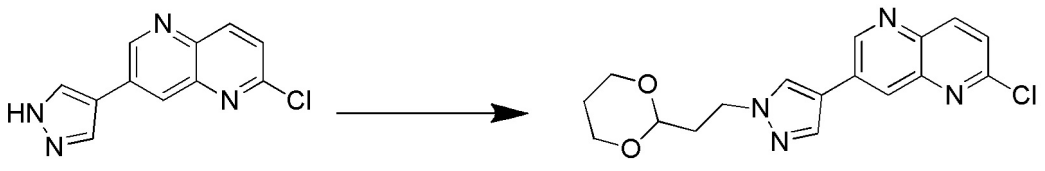
Смесь 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг), хлорида аммония (3 мг), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (7 мг), 1-гидроксибензотриазола (5 мг), N,N-диизопропилэтиламина (16 мкл) и N,N-диметилформамида (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид (5 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,85 (1H, с), 9,13 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,54 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 8,31 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,83 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,77 (1H, с), 3,08-3,00 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 309.

[1507] <Пример 0641>

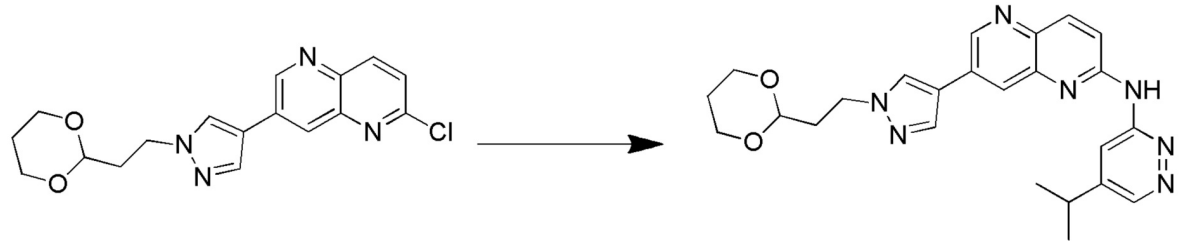
<0641-1>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (500 мг), 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксана (439 мкл), карбоната калия (900 мг) и N,N-диметилформамида (4 мл) перемешивали при 80°C в течение 8,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Этилацетат и гексан добавляли к полученному твердому веществу, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 7-(1-(2-(1,3-диоксан-2-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (572 мг).

MS m/z (M+H): 345.

[1508] <0641-2>



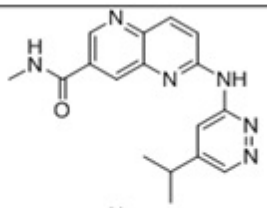
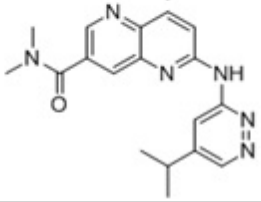
7-(1-(2-(1,3-Диоксан-2-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, с), 8,23-8,19 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,58 (1H, т, J=5,3 Гц), 4,23 (2H, т, J=7,3 Гц), 4,03 (2H, дд, J=10,6,4,6 Гц), 3,75-3,66 (2H, м), 3,08-2,98 (1H, м), 2,12-2,03 (2H, м), 1,95-1,80 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 446.

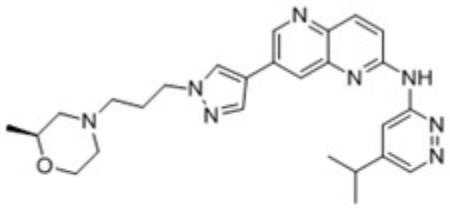
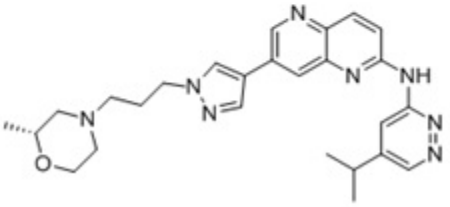
[1509] <Примеры 0642 и 0643>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0640.

Пример No.		
0642		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.85(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),8.90-8.84(2H,m), 8.76(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,d,J=2.0Hz),8.31(1H,d,J=9.2Hz),7.83(1H,d,J=9.2Hz),3.08-2.98(1H,m), 2.87(3H,d,J=4.0Hz),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):323.
0643		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.84(1H,s),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.29(1H,d,J=9.2Hz),8.16(1H,d,J=2.0Hz),7.82(1H,d,J=9.2Hz),3.07(3H,s), 3.07-2.99(1H,m), 2.99(3H,s),1.31(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):337.

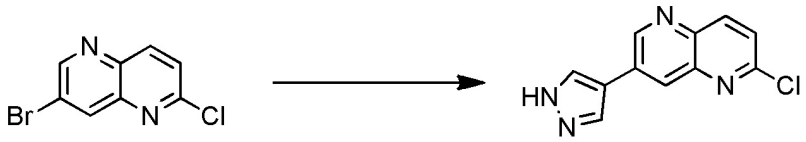
[1510] <Примеры 0644 и 0645>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0644		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.19(3H,m), 7.70(1H,d,J=8.6Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.73(1H,d,J=9.2Hz),3.54-3.46(2H,m),3.08-2.98(1H,m),2.75-2.64(2H,m),2.28(2H,t,J=6.9Hz),2.05-1.90(3H,m), 1.64(1H,t,J=10.6Hz),1.33(6H,d,J=6.6Hz),1.03(3H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):473.
0645		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.19(3H,m), 7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.73(1H,d,J=11.2Hz),3.54-3.45(2H,m),3.08-3.00(1H,m),2.75-2.64(2H,m),2.28(2H,t,J=6.9Hz),2.05-1.90(3H,m), 1.67-1.57(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz),1.03(3H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):473.

[1511] <Пример 0646>

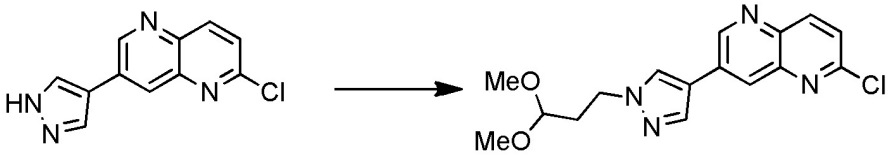
<0646-1>



Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (5,0 г), 1-трет-бутоксикарбонил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (6,04 г), карбоната натрия (4,4 г), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (366 мг), 1,4-диоксана (24 мл) и воды (2,4 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество суспендировали, добавляя этилацетат, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (2,6 г) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 231.

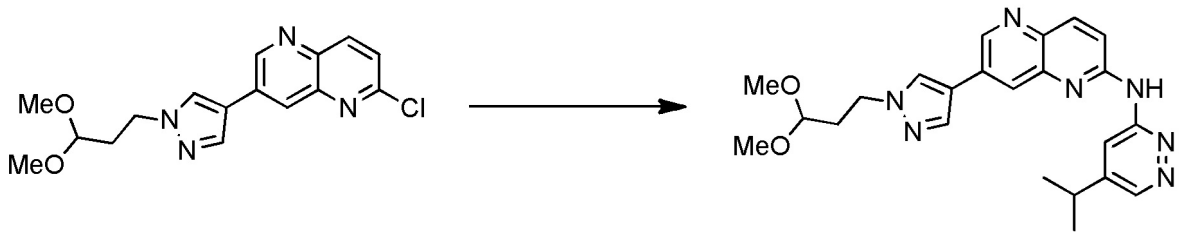
[1512] <0646-2>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (2,5 г), карбоната калия (3,0 г), 3-бром-1,1-диметоксипропана (2,2 мл), и N,N-диметилформамида (10,8 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3,3-диметоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (3,17 г) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 333.

[1513] <0646-3>

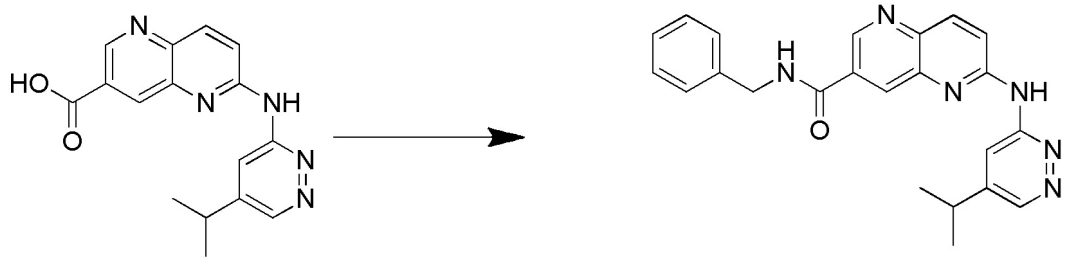


Смесь 2-хлор-7-(1-(3,3-диметоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (3,1 г), 5-изопропилпиридазин-3-амина (1,4 г), [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) метансульфоната (BRETTPHOS-PD-G3 (название продукта, производитель Sigma-Aldrich Co. LLC.)) (422 мг), карбоната цезия (7,6 г) и 1,4-диоксана (93 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-хлороформ, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(3,3-диметоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (1,66 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,77 (1H, с), 8,94 (2H, дд, J=10,2,1,7 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,98 (1H, с), 7,85 (1H, с), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,38 (1H, т, J=5,6 Гц), 4,30 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,37 (6H, с), 3,13-3,03 (1H, м), 2,26 (2H, кв.,J=6,6 Гц), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 434.

[1514] <Пример 0647>

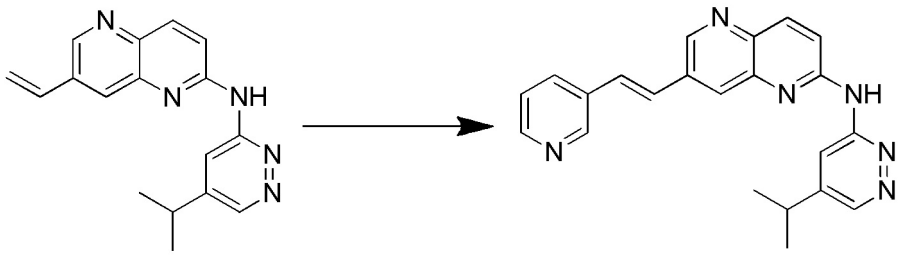


Смесь 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (15 мг), бензиламина (9 мкл), гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбоимида (30 мг), N,N-диизопропилэтиламина (34 мкл) и N,N-диметилформамида (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-бензил-6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид (3 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,86 (1H, с), 9,48 (1H, дд, J=6,0,6,0 Гц), 9,16 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,32 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,84 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,40-7,33 (3H, м), 7,28 (1H, д, J=6,0 Гц), 4,57 (2H, д, J=6,0 Гц), 3,07-2,98 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 399.

[1515] <Пример 0648>



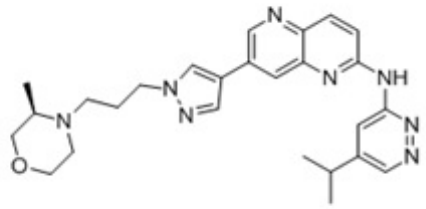
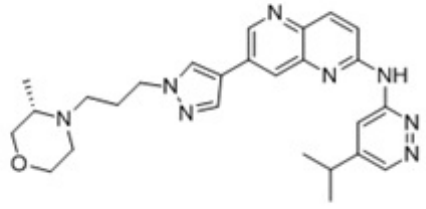
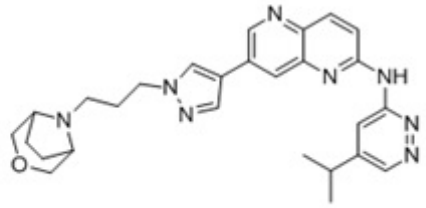
Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-винил-1,5-нафтиридин-2-амина (15 мг), 3-бромпиридина (10 мкл), ацетата палладия (1 мг), три(о-толил)фосфина (1 мг), триэтиламина (14 мкл) и N,N-диметилформамида (1 мл) перемешивали при 150°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, (E)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(2-(пиридин-3-ил)винил)-1,5-нафтиридин-2-амин (11 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,76 (1H, с), 9,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (2H, д, J=2,0 Гц), 8,76 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53-8,50 (1H, м), 8,27-8,23 (2H, м), 8,16-8,11 (1H, м), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,67 (2H, с), 7,49-7,45 (1H, м), 3,06-3,00 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=7,3 Гц).

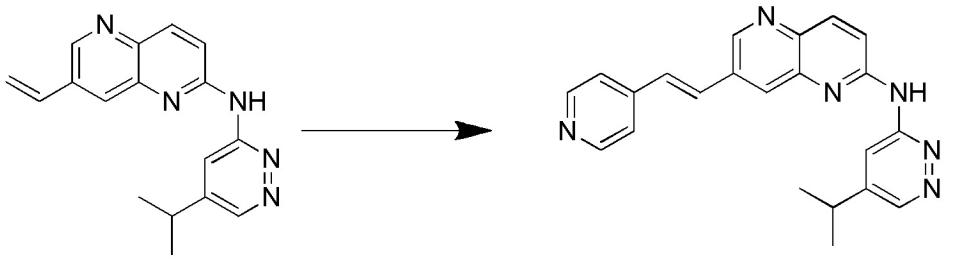
MS m/z (M+H): 369.

[1516] <Примеры 0649-0651>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0649		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.32-8.19(3H,m), 7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.6Hz),3.71-3.65 (1H,m),3.60-3.45(2H,m),3.17-2.99(2H,m),2.74-2.63 (2H,m),2.33-2.26(1H,m),2.19-2.10(2H,m),2.03-1.96 (2H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz),0.85(3H,d,J=5.9Hz). MSm/z(M+H):473.
0650		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.32-8.18(3H,m), 7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.6Hz),3.70-3.46 (3H,m),3.18-3.00(2H,m),2.75-2.63(2H,m),2.32-2.26 (1H,m),2.19-2.10(2H,m),2.04-1.96(2H,m), 1.33(6H,d,J=7.3Hz),0.85(3H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):473.
0651		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.05(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.31-8.17(3H,m), 7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.27(2H,t,J=6.9Hz),3.56-3.38 (5H,m),3.08-2.99(2H,m),2.22(2H,t,J=6.9Hz),2.01-1.92 (2H,m),1.82-1.74(2H,m),1.72-1.65(2H,m), 1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):485.

[1517] <Пример 0652>

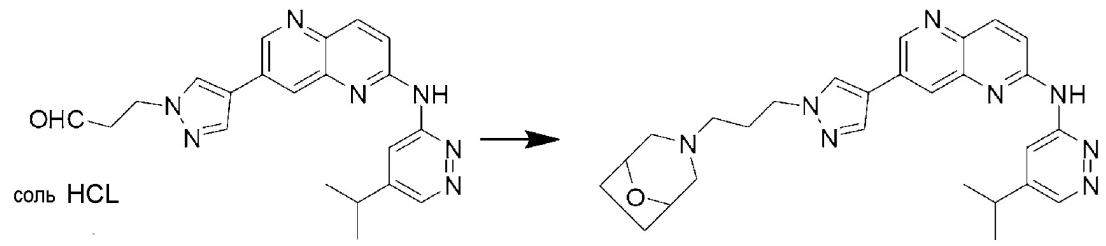


(E)-N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(2-(пиридин-4-ил)винил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0648.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,78 (1H, с), 9,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,76 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,61 (2H, д, J=5,9 Гц), 8,30 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,78-7,73 (2H, м), 7,68-7,60 (3H, м), 3,10-3,00 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 369.

[1518] <Пример 0653>

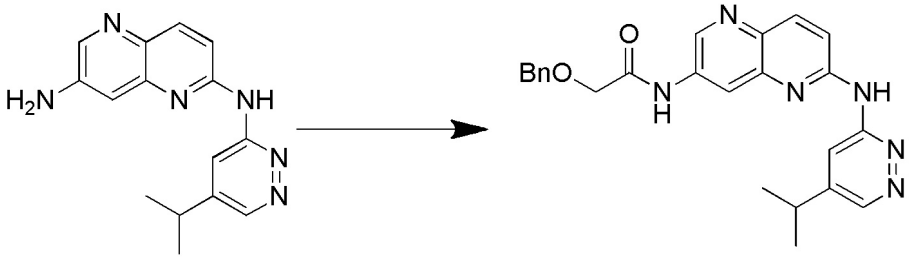


7-(1-(3-(8-Окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,48 (1H, с), 8,23-8,18 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,25-4,18 (4H, м), 3,08-3,00 (1H, м), 2,58-2,53 (2H, м), 2,23 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,11 (2H, д, J=9,2 Гц), 1,96 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,90-1,85 (2H, м), 1,75-1,69 (2H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 485.

[1519] <Пример 0654>



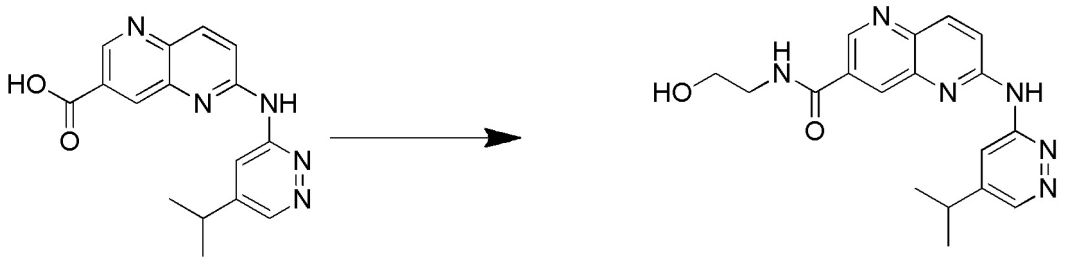
N^2-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (20 мг) добавляли к смеси 2-(бензилокси)уксусной кислоты (49 мкл), дихлорметана (5 мл), оксалил хлорида (33 мкл) и N,N-диметилформамида (1 каплю), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, и перемешивали при 60°C в течение 2 часов.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 2-(бензилокси)-N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)ацетамид (6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,71 (1H, с), 10,38 (1H, с), 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,19 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,67 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,46-7,31(5H, м), 4,67 (2H, с), 4,20 (2H, с), 3,05-2,95 (1H, м), 1,31 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 429.

[1520] <Пример 0655>

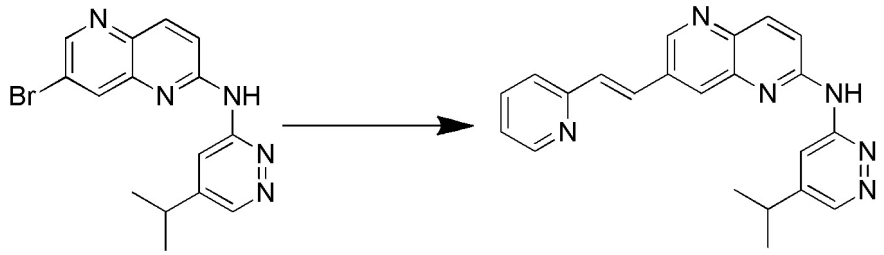


N-(2-Гидроксиэтил)-6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0647.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,85 (1H, с), 9,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,94-8,87 (2H, м), 8,75 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,52 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,83 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,80 (1H, т, J=5,6 Гц), 3,61-3,54 (2H, м), 3,44-3,38 (2H, м), 3,06-3,00 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 353.

[1521] <Пример 0656>



Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), 2-винилпиридина (13 мкл), ацетата палладия (1 мг), три(о-толил)фосфина (5 мг), триэтиламина (17 мкл) и N,N-диметилформамида (1 мл) перемешивали при 150°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, (E)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(2-(пиридин-2-ил)винил)-1,5-нафтиридин-2-амин (11 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

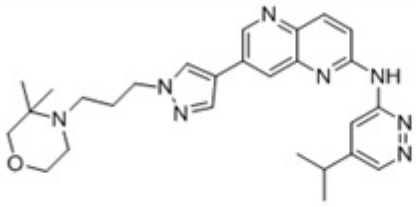
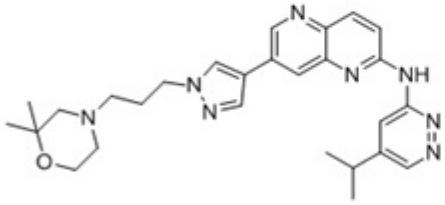
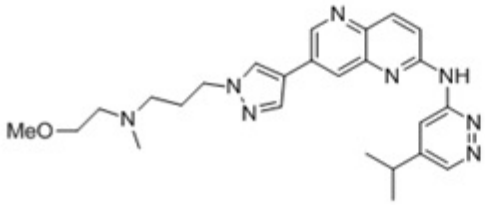
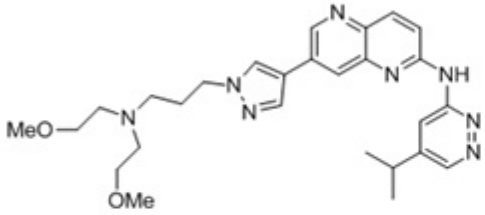
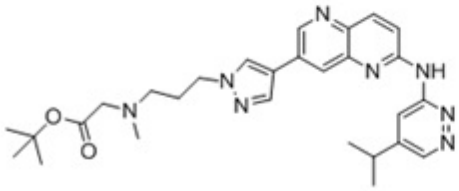
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,76 (1H, с), 9,13 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,63 (1H, д, J=4,6 Гц), 8,34 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,96-7,90 (1H, м), 7,89-7,81 (1H, м), 7,77-7,62 (3H, м), 7,33 (1H, дд, J=7,3,4,6 Гц), 3,09-3,00 (1H,

м), 1,34 (6H, д, J=6,6 Гц).

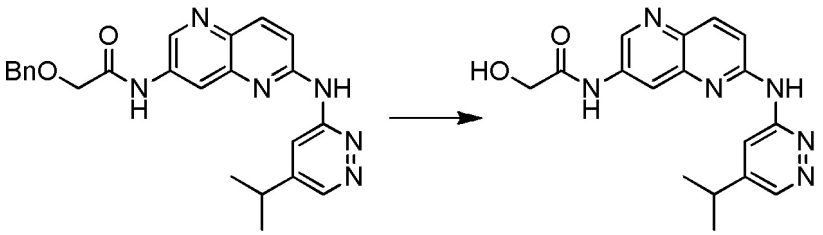
MS m/z (M+H): 369.

[1522] <Примеры 0657 до 0661>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0657		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.18(1H,s),8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,s),8.81(1H,s),8.24(1H,d,J=8.9Hz),8.10(1H,d,J=2.0Hz),7.97(1H,s),7.88(1H,s),7.58(1H,d,J=8.9Hz),4.29(2H,t,J=6.9Hz),3.78(2H,brs),3.35(2H,brs),3.11-3.01(1H,m),2.62-2.40(2H,m),2.10(2H,brs),1.42(6H,d,J=6.6Hz),1.25(2H,s),1.00(6H,s). MSm/z(M+H):487.
0658		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.32-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.23(2H,t,J=6.9Hz),3.61(2H,t,J=5.0Hz),3.08-2.99(1H,m),2.28-2.21(4H,m),2.13(2H,s),2.05-1.95(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz),1.17(6H,s). MSm/z(M+H):488.
0659		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.24-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.9Hz),3.40(2H,t,J=5.9Hz),3.23(3H,s),3.08-3.00(1H,m),2.50-2.46(2H,m),2.33(2H,t,J=6.9Hz),2.19(3H,s),2.01-1.93(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):461.
0660		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.05(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.9Hz),3.38-3.30(6H,m),3.21(6H,s),3.08-2.98(1H,m),2.61(4H,t,J=5.9Hz), 1.99-1.92(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):505.
0661		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.24-8.18(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.9Hz),3.15(2H,s),3.08-2.99(1H,m),2.47-2.43(2H,m),2.28(3H,s),2.01-1.92(2H,m),1.39(9H,s),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):517.

[1523] <Пример 0662>



Смесь 2-(бензилокси)-N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)ацетамида (35 мг), 10% палладий-уголь (11 мг), формиата аммония (20 мг) и метанола (5 мл) перемешивали в течение 9 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении.

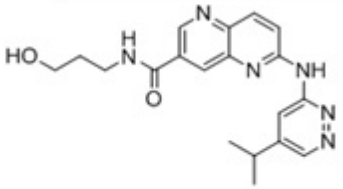
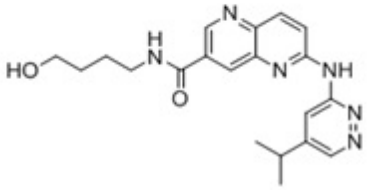
Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-гидрокси-N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)ацетамид (3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 10,28 (1H, с), 9,02 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,18 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,66 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,82 (1H, т, J=4,6 Гц), 4,10 (2H, д, J=4,6 Гц), 3,04-2,94 (1H, м), 1,31 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 339.

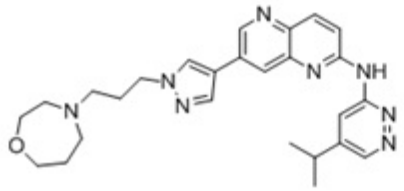
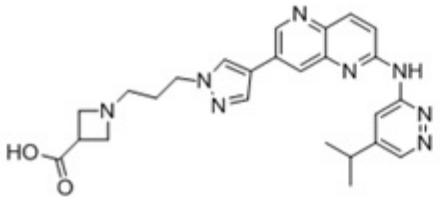
[1524] <Примеры 0663 и 0664>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0647.

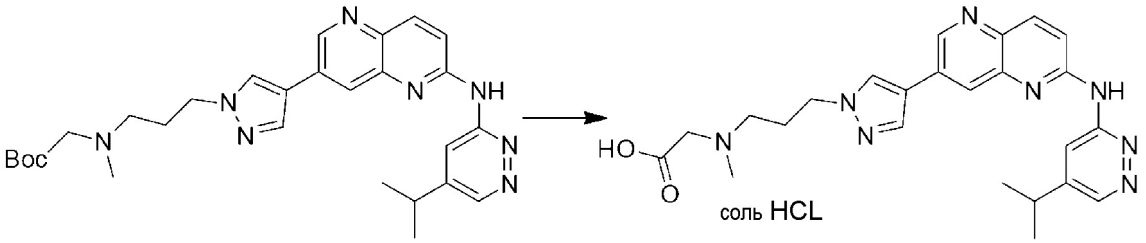
Пример No.		
0663		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.85(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),8.89-8.86(2H,m),8.75(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,d,J=2.0Hz),8.31(1H,d,J=9.2Hz),7.83(1H,d,J=9.2Hz),4.51(1H,t,J=5.3Hz),3.53-3.46(2H,m),3.42-3.35(2H,m),3.08-2.99(1H,m),1.78-1.69(2H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):367.
0664		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.85(1H,s),9.10(1H,d,J=2.0Hz),8.91-8.87(2H,m),8.75(1H,d,J=2.0Hz),8.48(1H,d,J=2.0Hz),8.31(1H,d,J=9.2Hz),7.83(1H,d,J=9.2Hz),4.43(1H,t,J=5.3Hz),3.49-3.39(2H,m),3.38-3.26(2H,m),3.08-2.99(1H,m),1.64-1.57(2H,m),1.54-1.45(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):381.

[1525] <Примеры 0665 и 0666>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0665		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.24-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.67(2H,t,J=5.9Hz),3.63-3.59(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.65-2.58(4H,m),2.45(2H,t,J=6.9Hz),2.03-1.94(2H,m),1.84-1.76(2H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):473.
0666		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.17(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.17(2H,t,J=7.3Hz),3.81-3.78(1H,m),3.05-3.01(2H,m),2.98-2.88(1H,m),2.35-2.28(2H,m),1.84-1.78(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz),0.83(2H,t,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):473.

[1526] <Пример 0667>



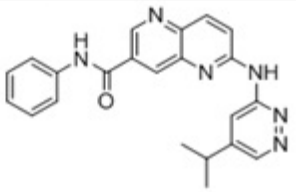
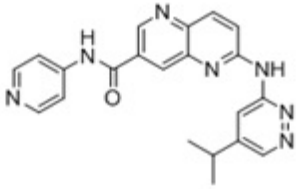
Смесь трет-бутил 2-((3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил) (метил)амино)ацетата (15 мг), 1,4-диоксана (2 мл) и 2 моль/л хлористоводородной кислоты (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, гидрохлорид (12 мг) 2-((3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил) (метил)амино)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,95 (1H, ушир.с), 9,15 (1H, д, J=2,0 Гц), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,56 (2H, с), 8,49-8,46 (1H, м), 8,36 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,26 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,30 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,14 (2H, с), 3,24-3,15 (2H, м), 3,15-3,08 (1H, м), 2,85 (3H, с), 2,29-2,25 (2H, м), 1,34 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 461.

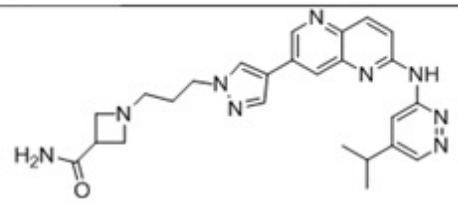
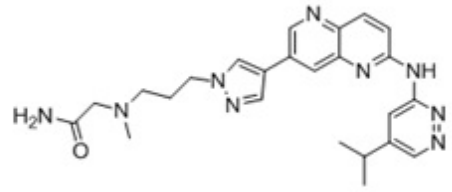
[1527] <Примеры 0668 и 0669>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0647.

Пример No.		
0668		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.89(1H,s),10.68(1H,s),9.18(1H,d,J=2.0Hz),8.90(1H,d,J=2.0Hz),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.64(1H,d,J=2.0Hz),8.35(1H,d,J=9.2Hz),7.88-7.81(3H,m),7.40(2H,dd,J=7.6,7.6Hz),7.15(1H,dd,J=7.6,7.6Hz),3.10-3.00(1H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):385.
0669		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 11.02(1H,s),10.91(1H,s),9.18(1H,d,J=2.0Hz),8.90(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,d,J=2.0Hz),8.67(1H,d,J=2.0Hz),8.54(1H,d,J=1.3Hz),8.52(1H,d,J=1.3Hz),8.36(1H,d,J=9.2Hz),7.88(1H,d,J=9.2Hz),7.84-7.81(2H,m),3.09-3.00(1H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):386.

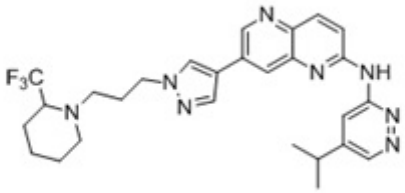
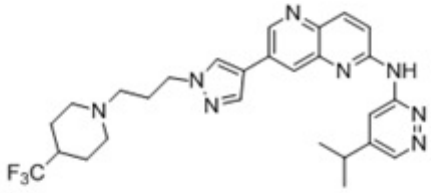
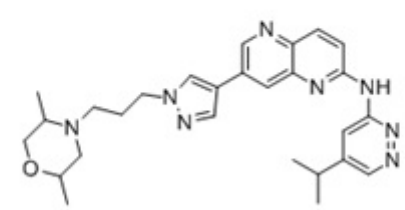
[1528] <Примеры 0670 и 0671>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0640.

Пример No.		
0670		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.24-8.17(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),7.28(1H,s),6.84(1H,s),4.17(2H,t,J=6.9Hz),3.38-3.25(1H,m),3.10-2.95(5H,m),2.33(2H,t,J=7.3Hz),1.87-1.79(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):472.
0671		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.53(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),7.22(1H,s),7.13(1H,s),4.25(2H,t,J=6.9Hz),3.08-2.99(1H,m),2.86(2H,s),2.37(2H,t,J=6.6Hz),2.21(3H,s),2.03-1.96(2H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):460.

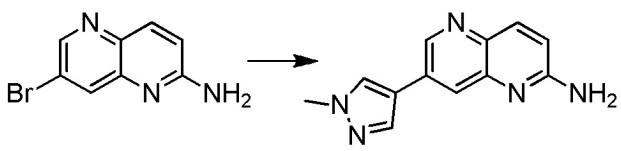
[1529] <Примеры 0672-0674>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0672		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.74(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.24-8.19(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.9Hz),3.08-2.98(1H,m),2.78-2.59(5H,m),2.02-1.96(2H,m),1.80-1.65(2H,m),1.51(4H,brs),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):525.
0673		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.20(2H,t,J=6.9Hz),3.08-2.98(1H,m),2.95-2.88(2H,m),2.32-2.22(3H,m),1.99(2H,t,J=6.6Hz),1.89(2H,t,J=10.9Hz),1.79-1.73(2H,m), 1.53-1.42(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):525.
0674		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.64-3.40(4H,m),3.07-2.99(1H,m),2.74-2.68(1H,m),2.43-2.31(2H,m),2.20-2.12(1H,m),2.03-1.93(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz),1.06(3H,d,J=6.6Hz),0.91(3H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):487.

[1530] <Пример 0675>

<0675-1>

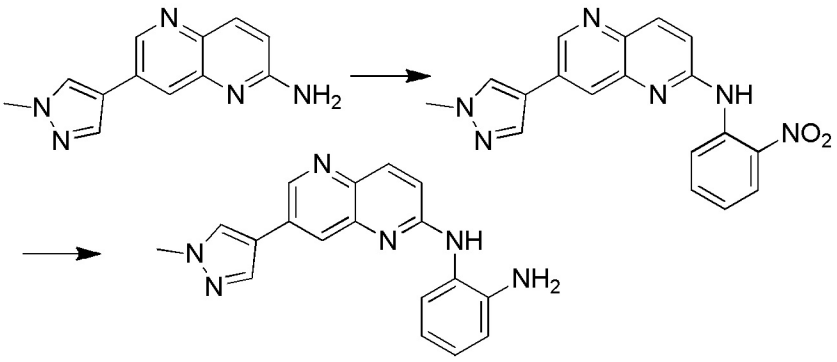


Смесь 7-бром-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (154 мг), карбоната натрия (142 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (21 мг), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 2 часов, в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель

дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (150 мг).

MS m/z (M+H): 226.

[1531] <0675-2>



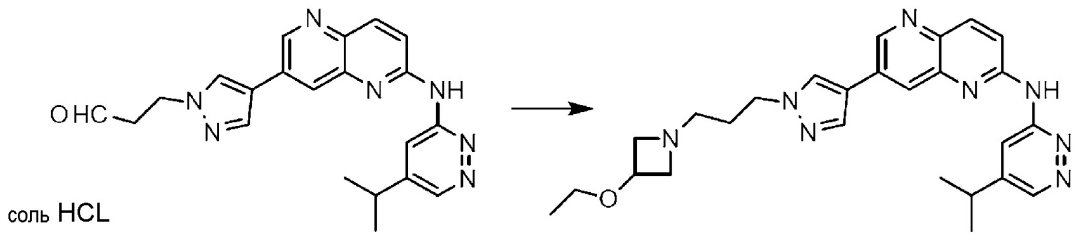
Смесь 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (10 мг), 1-фтор-2-нитробензола (8 мкл), карбоната калия (22 мг), и N,N-диметилформамид (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов, перемешивали при 110°C в течение 3 часов, и перемешивали при 140°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, твердое вещество.

Смесь полученного твердого вещества, формиата натрия (8 мг), 10% палладий-уголь (4 мг) и метанола (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^1-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)бензол-1,2-диамин (3 мг) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, с), 8,41 (1H, с), 8,10 (1H, с), 8,00-7,97 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=6,6 Гц), 7,10 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,97-6,90 (1H, м), 6,79 (1H, дд, J= 7,2,1,5 Гц), 6,65-6,59 (1H, м), 4,93 (2H, с), 3,89 (3H, с).

MS m/z (M+H): 317.

[1532] <Пример 0676>



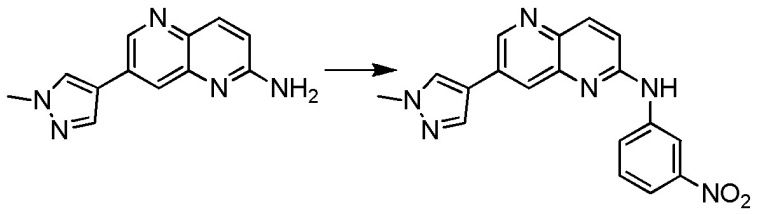
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-этоксиазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,23-8,18 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,17 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,06-3,98 (1H, м), 3,54-3,48 (2H, м), 3,35-3,27 (2H, м), 3,08-3,00 (1H, м), 2,75-2,70 (2H, м), 2,38 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,87-1,80 (2H, м), 1,34 (6H, д, J=7,9 Гц), 1,08 (3H, t, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1533] <Пример 0677>

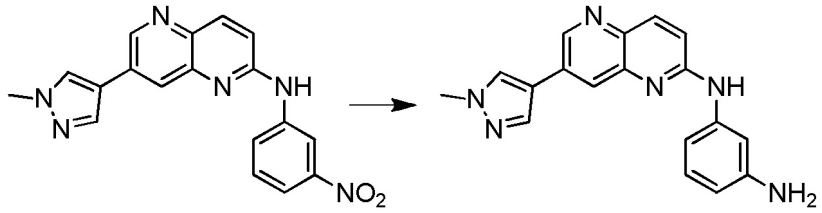
<0677-1>



Смесь 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), 1-фтор-3-нитробензола (20 мг), метансульфоната [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (BRETTPHOS-PD-G3 (название продукта, производитель Sigma-Aldrich Co. LLC.)) (5 мг), карбоната цезия (81 мг) и 1,4-диоксана (4 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-нитрофенил)-1,5-нафтиридин-2-амин (27 мг).

MS m/z (M+H): 347.

[1534] <0677-2>



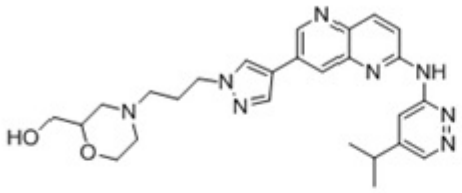
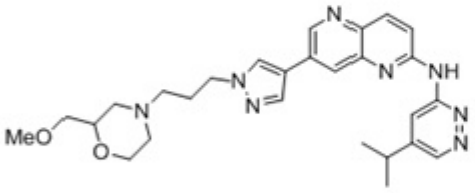
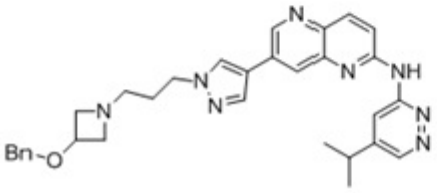
Смесь 7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-нитрофенил)-1,5-нафтиридин-2-амина (27 мг), 10% палладий-уголь (8 мг), формиата аммония (8 мг) и метанола (5 мл) перемешивали в течение 3 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N^1-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)бензол-1,3-диамин (16 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,31 (1H, с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42 (1H, с), 8,14-8,11 (2H, м), 8,00 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,28 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,20-7,14 (2H, м), 6,97 (1H, дд, J=7,9,7,6 Гц), 6,23 (1H, д, J=7,6 Гц), 5,03 (2H, с), 3,91 (3H, с).

MS m/z (M+H): 317.

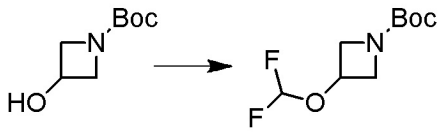
[1535] <Примеры 0678 до 0680>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0678		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.19(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.64(1H,t,J=5.6Hz),4.22(2H,t,J=6.9Hz),3.76(1H,d,J=10.6Hz),3.54-3.37(3H,m),3.08-3.00(1H,m),2.82-2.65(3H,m),2.30(2H,t,J=6.6Hz),2.05-1.94(3H,m),1.71(1H,t,J=11.4Hz),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):489.
0679		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.76(1H,d,J=10.6Hz),3.59-3.46(2H,m),3.29-3.24(2H,m),3.22(3H,s),3.08-2.99(1H,m),2.76-2.64(2H,m),2.29(2H,t,J=6.9Hz),2.05-1.93(3H,m),1.75(1H,t,J=10.6Hz),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):503.
0680		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,s),8.49(1H,s),8.23-8.17(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),7.35-7.27(5H,m),4.38(2H,s),4.31-4.11(3H,m),3.52-3.42(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.76(2H,t,J=6.9Hz),2.39(2H,t,J=6.6Hz),1.86-1.80(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):535.

[1536] <Пример 0681>

<0681-1>

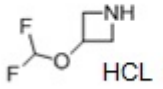
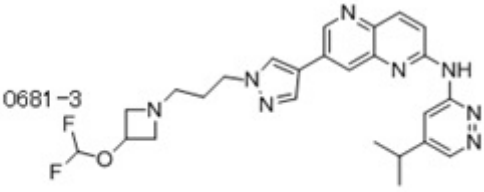


60% Гидрид натрия (42 мг) добавляли к смеси трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (150 мг), натрий 2-хлор-2,2-дифторацетата (200 мг) и N,N-диметилформамида (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, перемешивали при 60°C в течение 1 часа, и перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 3-(дифторметокси)азетидин-1-карбоксилат (24 мг).

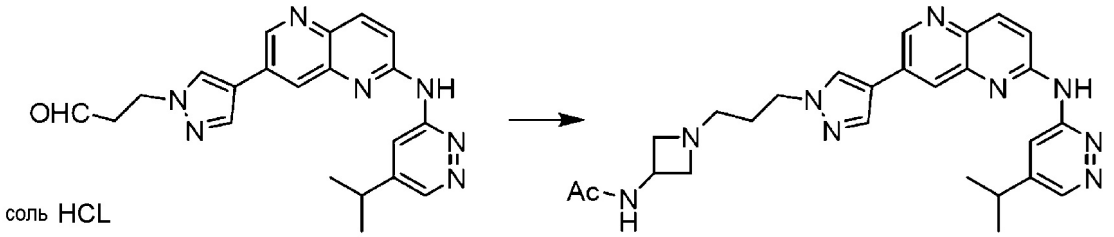
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 5,20-5,17 (1H, м), 4,19-4,16 (2H, м), 3,80-3,76 (2H, м), 1,39 (9H,с).

[1537] <0681-2 и 0681-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0667 и 0426-2.

Пример No.		
0681-2	 HCL salt	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 5.02-5.00(1H,m),4.52-4.49(2H,m),4.27-4.23(2H,m).
0681		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),6.67(1H,t,J=75.3Hz),4.72-4.65(1H,m),4.18(2H,t,J=6.9Hz),3.61-3.55(2H,m),3.08-2.98(1H,m),2.97-2.91(2H,m),2.42(2H,t,J=6.9Hz),1.88-1.81(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):495.
0681-3		

[1538] <Пример 0682>



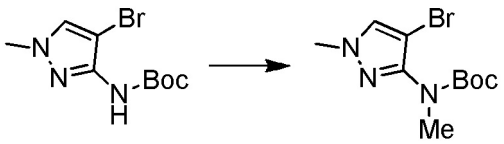
N-(1-(3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)азетидин-3-ил)ацетамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,50 (1H, с), 8,27-8,17 (3H, м), 7,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,28-4,16 (3H, м), 3,69-3,59 (1H, м), 3,49 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,08-2,99 (1H, м), 2,76-2,72 (2H, м), 2,36 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,86-1,81 (2H, м), 1,77 (3H, с), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 486.

[1539] <Пример 0683>

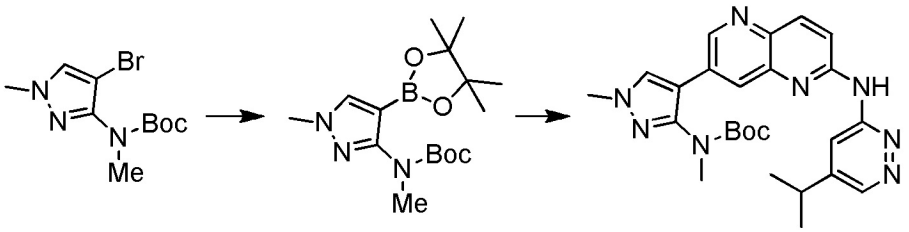
<0683-1>



60% Гидрид натрия (21 мг) добавляли к смеси трет-бутил (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбамата (130 мг), тетрагидрофурана (10 мл) и йодметана (35 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил) (метил)карбамат (133 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,88 (1H, с), 3,78 (3H, с), 3,04 (3H, с), 1,37 (9H,с).

[1540] <0683-2>

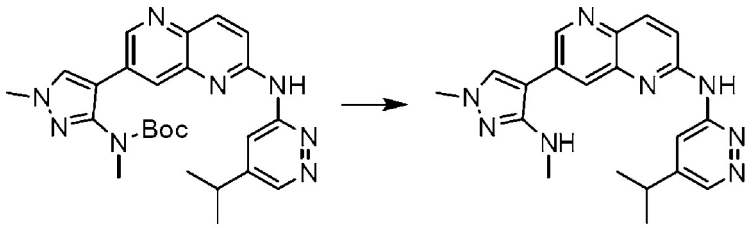


Смесь трет-бутил (4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил) (метил)карбамата (133 мг), бис (пинаколато)дибора (140 мг), аддукта дихлорид-дихлорметан[1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]палладия (II) (41 мг), ацетата калия (90 мг) и 1,4-диоксана (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, осадок.

Смесь полученного осадка, 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (158 мг), карбонат натрия (122 мг), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил) фосфин)дихлорпалладия(II) (14 мг), 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) перемешивали при 110°C в течение 6 часов, в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Хлороформ и метанол добавляли к полученному твердому веществу, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток последовательно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикаге (хлороформ-метанол), и препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, трет-бутил (4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил) амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил) (метил)карбамат (3 мг).

MS m/z (M+H): 475.

[1541] <0683-3>



соль HCL

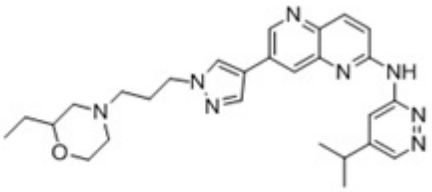
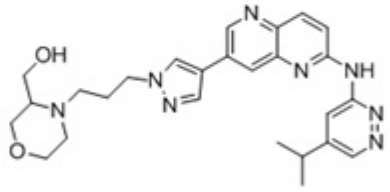
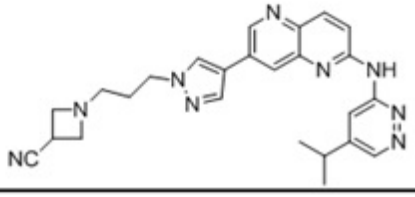
Гидрохлорид N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(метиламино)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина получали так же, как описано в примере 0667.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 9,07-9,04 (2H, м), 8,60 (1H, с), 8,44 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,30 (1H, ушир.с), 8,18 (1H, с), 7,72 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,17 (3H, с), 2,81 (3H, с), 2,76-2,71 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 375.

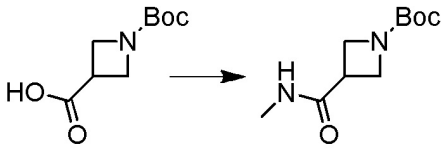
[1542] <Примеры 0684-0686>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0684		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.78-3.72(1H,m),3.51-3.45(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.74-2.63(3H,m),2.28(2H,t,J=6.9Hz),2.03-1.90(3H,m),1.65(1H,t,J=10.2Hz),1.40-1.32(7H,m),0.85(3H,t,J=7.6Hz). MSm/z(M+H):487.
0685		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.05(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.23-8.19(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.54-4.50(1H,m),4.21(2H,t,J=6.6Hz),3.73-3.46(4H,m),3.08-3.00(1H,m),2.77-2.70(3H,m),2.31-2.15(4H,m),2.02-1.95(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):489.
0686		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.18(2H,t,J=6.9Hz),3.46-3.30(3H,m),3.28-3.22(2H,m),3.09-2.99(1H,m),2.39(2H,t,J=6.9Hz),1.88-1.78(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):454.

[1543] <Пример 0687>

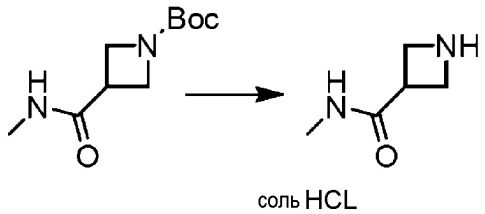
<0687-1>



Трет-бутил 3-(метилкарбамоил)азетидин-1-карбоксилат получали так же, как описано в примере 0640.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 3,88-3,84 (4H, м), 3,23-3,19 (1H, м), 2,59 (3H, д, J=4,6 Гц), 1,37 (9H,с).

[1544] <0687-2>

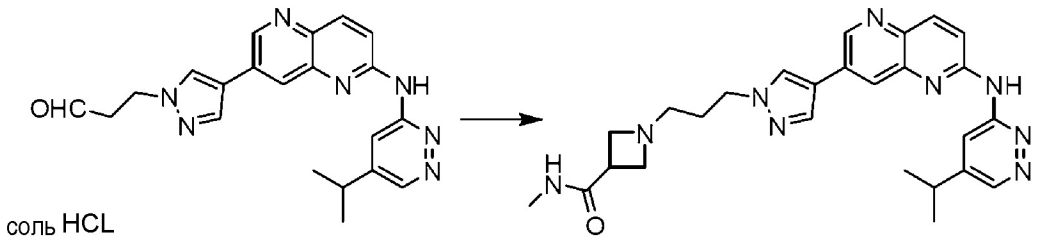


соль HCL

Смесь трет-бутил 3-(метилкарбамоил)азетидин-1-карбоксилата (155 мг), 1,4-диоксана (2 мл), и 4,0 моль/л раствор хлористый водород/1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, гидрохлорид N-метилазетидин-3-карбоксамид (127 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 4,00-3,96 (4H, м), 3,10-3,07 (1H, м), 2,63 (3H, д, J=2,6 Гц).

[1545] <0687-3>



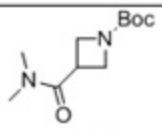
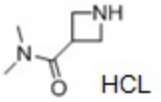
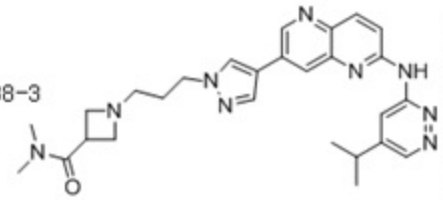
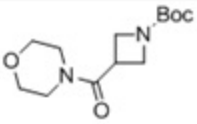
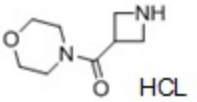
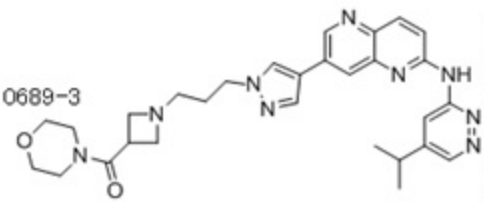
1-(3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,38 (1H, ушир.с), 8,23-8,19 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,23 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,54-3,26(5H, м), 3,09-3,00 (1H, м), 2,67 (3H, д, J=4,6 Гц), 2,53-2,45 (2H, м), 2,00-1,94 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 486.

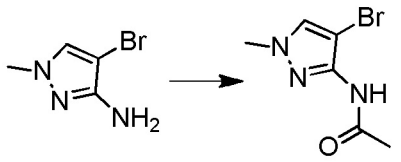
[1546] <Примеры 0688 и 0689>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0687-1, 0687-2 и 0426-2.

Пример No.		
0688-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 3.95-3.91(4H,m),3.65-3.60(1H,m), 2.82(6H,d,J=1.3Hz),1.37(9H,s).
0688-2	 HCL salt	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.06-4.04(4H,m),3.90-3.80(1H,m),2.84(6H,d,J=8.6Hz).
0688		
0688-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=8.6Hz),4.18(2H,t,J=6.9Hz),3.49-3.43(2H,m), 3.28-3.16(1H,m),3.07-2.98(3H,m),2.82(3H,s), 2.79(3H,s),2.33(2H,t,J=6.9Hz),1.85-1.77(2H,m), 1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):500.
0689-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 3.98-3.95(4H,m),3.65-3.61(1H,m),3.55-3.53(4H,m), 3.45(2H,t,J=4.6Hz),3.25(2H,t,J=4.6Hz),1.37(9H,s).
0689-2	 HCL salt	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.11-4.02(4H,m),3.95-3.40(4H,m),3.25-3.24(5H,m).
0689		
0689-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,s),8.23-8.18(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.17(2H,t,J=6.9Hz),3.52-3.49(4H,m), 3.44-3.41(4H,m),3.31-3.24(3H,m),3.13-2.99(3H,m) ,2.34(2H,t,J=6.6Hz),1.87-1.79(2H,m), 1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):542.

[1547] <Пример 0690>

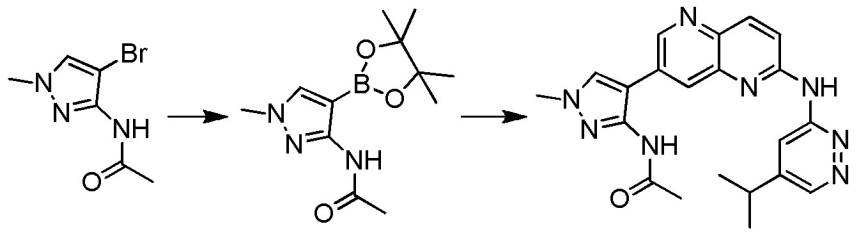
<0690-1>



Смесь 4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-амина (150 мг), пиридина (2 мл), уксусного ангидрида (241 мкл) и N,N-диметилпиридин-4-амина (11 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и к полученному остатку добавляли метанол (3 мл) и 20% водный раствор гидроксида натрия (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, N-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид (79 мг).

MS m/z (M+H): 218.

[1548] <0690-2>



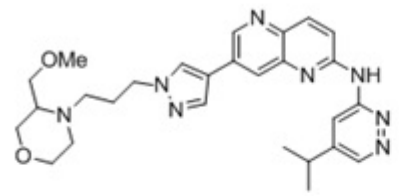
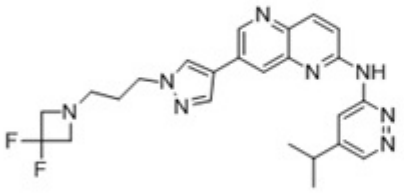
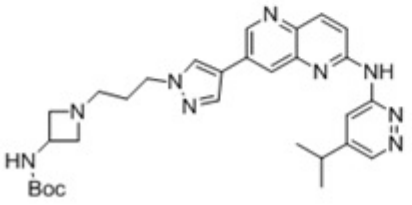
N-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)ацетамид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0683-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,73 (1H, с), 9,92 (1H, с), 8,86-8,84 (2H, м), 8,76 (1H, с), 8,34-8,32 (1H, м), 8,21 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,05 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,87 (3H, с), 3,04-2,95 (1H, м), 2,04 (3H, с), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

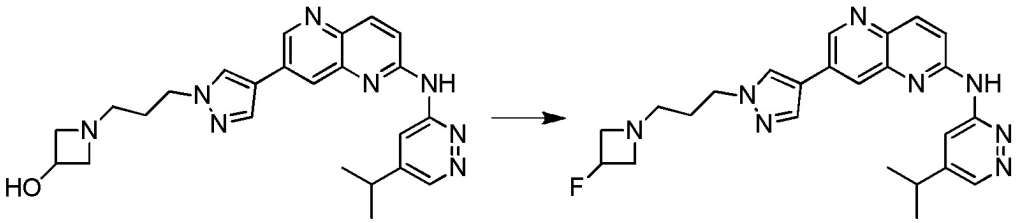
MS m/z (M+H): 403.

[1549] <Примеры 0691-0693>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

Пример No.		
0691		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.05(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,s),8.23-8.19(3H,m),7.69(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.6Hz),3.69-3.62(2H,m),3.52-3.20(3H,m),3.14(3H,s),3.08-2.98(1H,m),2.74-2.65(2H,m),2.58-2.48(2H,m),2.28-2.18(2H,m),2.03-1.96(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):503.
0692		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.51(1H,s),8.23-8.19(3H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.9Hz),3.61-3.20(4H,m),3.09-3.00(1H,m),2.58-2.48(2H,m),1.93-1.85(2H,m),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):465.
0693		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.49(1H,s),8.30(1H,s),8.23-8.18(2H,m),7.70(1H,d,J=9.2Hz),7.29(1H,d,J=7.9Hz),4.17(2H,t,J=6.9Hz),3.72-3.18(2H,m),3.08-2.99(1H,m),2.75-2.69(2H,m),2.58-2.48(2H,m),2.34(1H,t,J=6.9Hz),1.84-1.79(2H,m),1.36(9H,s),1.33(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):544.

[1550] <Пример 0694>

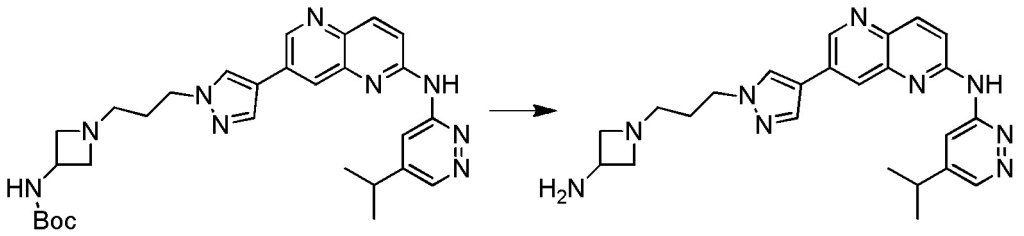


7-(1-(3-(3-Фторазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0626-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,23-8,19 (2H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,27-5,02 (1H, м), 4,18 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,64-3,25 (2H, м), 3,12-2,99 (3H, м), 2,46-2,43 (2H, м), 1,90-1,82 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 447.

[1551] <Пример 0695>



Смесь трет-бутил (1-(3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)азетидин-3-ил)карбамата (17 мг), 1,4-диоксана (2 мл), метанола (1 мл) и 4,0 моль/л хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл)

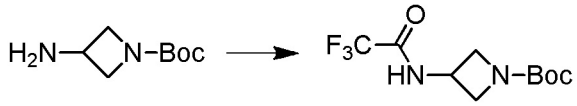
перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(3-(3-аминоазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (10 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, с), 8,23-8,18 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,17 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,51-3,46 (2H, м), 3,39-3,30 (2H, м), 3,08-2,99 (1H, м), 2,51-2,45 (2H, м), 2,33 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,86-1,77 (3H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 444.

[1552] <Пример 0696>

<0696-1>

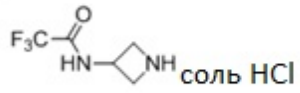
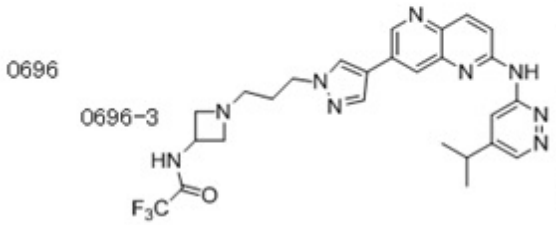


Смесь трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата (100 мг), триэтиламина (322 мкл), трифторуксусного ангидрида (244 мг) и дихлорметана (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 3-(2,2,2-трифторацетамид)азетидин-1-карбоксилат (157 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,00 (1H, с), 4,54-4,50 (1H, м), 4,09 (2H, т, J=8,3 Гц), 3,83 (2H, т, J=8,6 Гц), 1,38 (9H,с).

[1553] <0696-2 и 0696-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0687-2 и 0426-2.

Пример No.	
0696-2 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.00(1H,brs),4.52-4.49(1H,m),4.13-4.08(2H,m), 3.84-3.82(2H,m).
0696 0696-3 	^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.70(1H,s),9.82(1H,brs),9.04(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d, J=2.1Hz),8.73(1H,d,J=2.1Hz),8.50(1H,s),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.21(1H,d,J=2.1Hz),8.19(1H,s),7.70(1H,d,J=9.3Hz),4.36-4.26(1H,m),4.19(2H,t,J=6.9Hz), 3.54(2H,t,J=7.5Hz),3.11-2.96(1H,m),2.96 (2H,t,J=7.5Hz),2.40(2H,t,J=7.5Hz),1.90-1.78(2H,m), 1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):540.

[1554] <Пример 0697>

<0697-1>

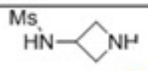
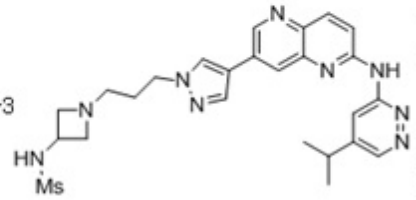
Смесь трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилата (100 мг), триэтиламина (322 мкл),

метансульфонилхлорида (90 мкл) и дихлорметана (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 3-(метан сульфонамид)азетидин-1-карбоксилат (149 мг).

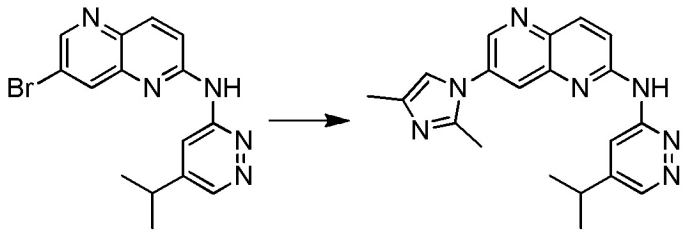
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 7,81 (1H, с), 4,11-4,08 (3H, м), 3,74-3,71 (2H, м), 2,89 (3H, с), 1,37 (9H,с).

[1555] <0697-2 и 0697-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0687-2 и 0426-2.

Пример No.		
0697-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.70(1 H,s),9.04(1 H,d,J=2.1 Hz),8.87(1 H,d,J=2.1 Hz),8.73(1 H,d,J=1.2Hz),8.51(1 H,s),8.22(1 H,d,J=9.3Hz),8.21(1 H,d,J=1.2Hz),8.18(1 H,s),7.70(1 H,d,J=9.3Hz),7.58(1 H,d,J=9.0Hz),4.17(2H,t,J=7.2Hz),3.93-3.78(1 H,m),3.59(2H,t,J=7.5Hz),3.11-2.96(1 H,m),2.85(3H,s),2.77(2H,t,J=7.5Hz),2.36(2H,t,J=7.5Hz),1.90-1.76(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):522.
0697	соль HCl	
0697-3		

[1556] <Пример 0698>



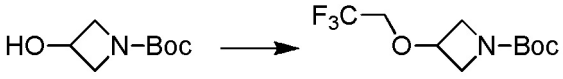
Смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (27 мг), 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (29 мг), трифосфата калия (96 мг) и толуола (1,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 минут, в атмосфере азота. 7-Бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (50 мг) и 2,4-диметил-1H-имидазол (43 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток последовательно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель) и препаративной тонкослойной колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 7-(2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (10 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,87 (1H, с), 8,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,82 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,33 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,31 (1H, ушир.с), 8,22 (1H, ушир.с), 7,82 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,21 (1H, с), 3,10-2,95 (1H, м), 2,34 (3H, с), 2,08 (3H, с), 1,30 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 360.

[1557] <Пример 0699>

<0699-1>

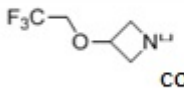
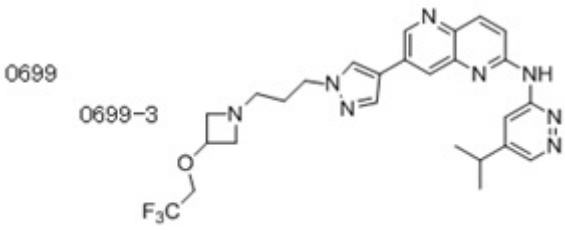


Смесь трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (150 мг), 3,3,3-трифторэтил трифторметансульфоната (188 мкл), N,N-диметилформамида (2 мл) и 60% гидрида натрия (42 мг) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 3-(2,2,2-трифторэтокси)азетидин-1-карбоксилат (114 мг).

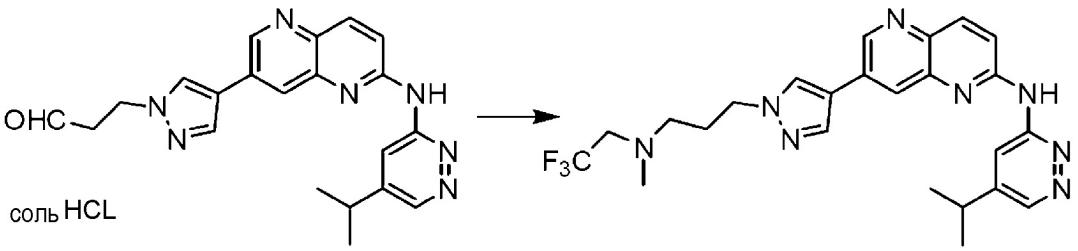
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 4,44-4,41 (1H, м), 4,13-4,01 (4H, м), 3,69 (2H, д, J=9,9 Гц), 1,37 (9H,с).

[1558] <0699-2 и 0699-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0667 и 0426-2.

Пример No.		
0699-2	 соль HCl	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.56-4.52(1H,m),4.21-4.11(4H,m),3.87-3.83(2H,m).
0699 0699-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.04(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,brs),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.0Hz),8.21(1H,brs),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.0Hz),4.30-4.16(1H,m),4.17(2H,t,J=7.2Hz),4.03(2H,q,J=6.6Hz),3.52(2H,dd,J=7.8,5.7Hz),3.11-2.96(1H,m),2.81(2H,dd,J=7.8,5.7Hz),2.39(2H,t,J=6.6Hz),1.90-1.77(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H)527.

[1559] <Пример 0700>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

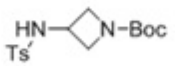
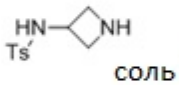
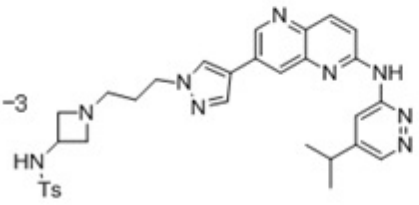
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,48 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,21 (1H, ушир.с)8,20 (1H, ушир.с), 7,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,20 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,28-3,10 (2H, м), 3,11-2,96 (1H, м), 2,54 (2H, т, J=7,2 Гц), 2,37 (3H, с), 2,06-1,95 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 485.

[1560] <Пример 0701>

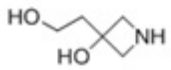
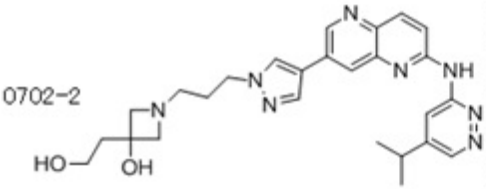
Пример Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0697-1,

0667, и 0426-2.

Пример No.		
0701-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 8.26(1H,brs),7.66(2H,d,J=8.6Hz),7.41(2H,d,J=7.9Hz),4.01-3.98(1H,m),3.85-3.82(2H,m),3.44-3.41(2H,m),2.40(3H,s),1.32(9H,s)
0701-2	 соль HCl	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 7.69(2H,d,J=8.6Hz),7.43(2H,d,J=7.9Hz),4.13-4.10(1H,m),3.89(2H,t,J=9.6Hz),3.69(2H,t,J=11.6Hz),2.40(3H,s).
0701		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :
0701-3		10.69(1H,s),9.02(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,brs),8.45(1H,s),8.21(1H,d,J=9.0Hz),8.19(1H,s),8.16(1H,s),7.70(1H,d,J=9.0Hz),7.66(2H,d,J=8.1Hz),7.38(2H,d,J=8.1Hz),4.11(2H,t,J=6.6Hz),3.79-3.65(1H,m),3.52-3.20(2H,m),3.11-2.96(1H,m),2.60-2.51(2H,m),2.37(3H,s),2.29-2.20(2H,m),1.82-1.67(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):598.

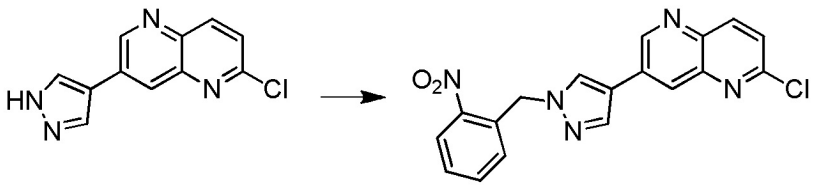
[1561] <Пример 0702>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0667 и 0426-2.

Пример No.		
0702-1	 HCL salt	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 3.94-3.93(2H,m),3.84-3.79(2H,m),3.70(2H,t,J=7.3Hz),2.24(2H,t,J=7.3Hz).
0702		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :
0702-2		10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.72(1H,brs),8.50(1H,s),8.22(1H,d,J=9.0Hz),8.21(1H,brs),8.19(1H,s),8.70(1H,d,J=9.0Hz),4.64(1H,brs),4.49(1H,brs),4.21(2H,t,J=6.6Hz), 3.47-3.37(2H,m),3.11-2.96(1H,m),2.64-2.44(4H,m),2.35(2H,t,J=7.2Hz),2.03-1.90(2H,m),1.87-1.74(1H,m),1.62-1.51(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):489.

[1562] <Пример 0703>

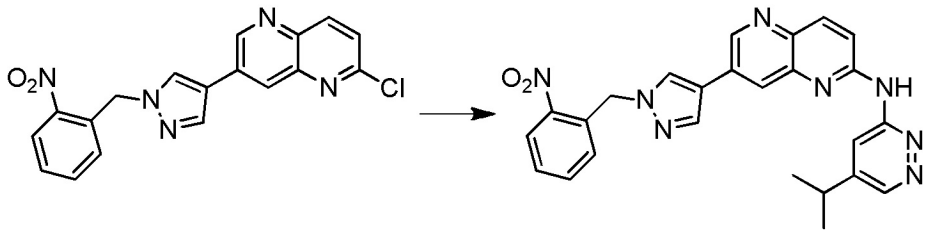
<0703-1>



Смесь 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (100 мг), 1-(бромметил)-2-нитробензола (112 мг), карбоната калия (119 мг) и N,N-диметилформамида (4 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(2-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (134 мг).

MS m/z (M+H): 366.

[1563] <0703-2>

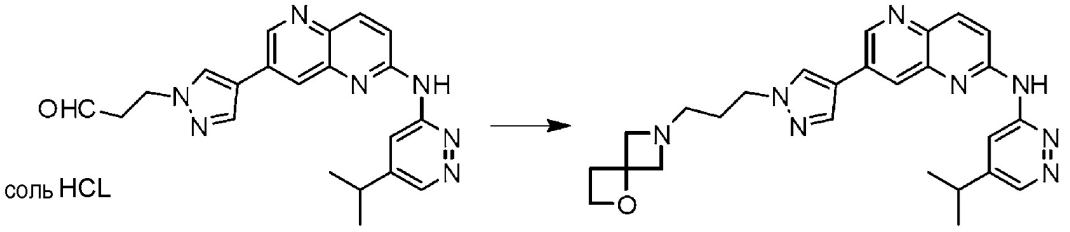


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,71 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,64 (1H, с), 8,32 (1H, с), 8,25 (1H, ушир.с), 8,23 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,14 (1H, д, J=6,9 Гц), 7,74 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,71 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,61 (1H, т, J=6,9 Гц), 7,01 (1H, д, J=6,9 Гц), 5,81 (2H, с), 3,11-2,96 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 467.

[1564] <Пример 0704>

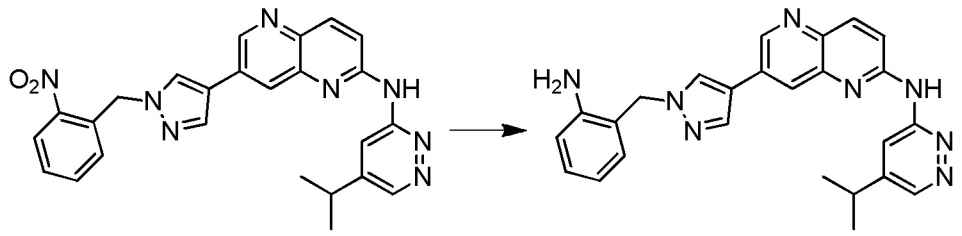


7-(1-(3-(1-Окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,49 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,18 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,36 (2H, т, J=7,5 Гц), 4,16 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,52-3,46 (2H, м), 3,11-2,96 (1H, м), 2,99-2,95 (2H, м), 2,78-2,70 (2H, м), 2,34 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,90-1,75 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 471.

[1565] <Пример 0705>



Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-нитробензил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (50 мг), восстановленного железа (18 мг), хлорида аммония (6 мг), этанола (4 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 часов. Реакционную

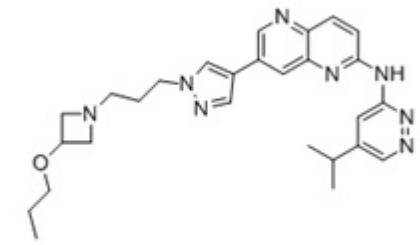
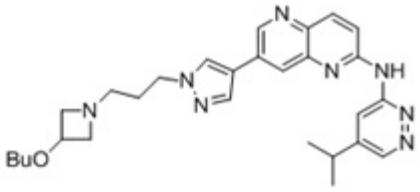
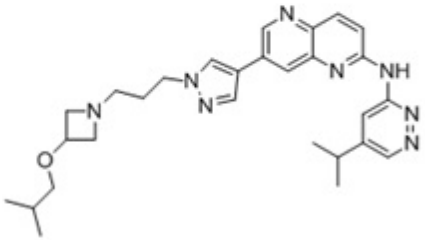
смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток последовательно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), и колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(2-аминобензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (11 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,03 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,57 (1H, с), 8,24 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,21 (1H, ушир.с), 8,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,02 (1H, т, J=7,8 Гц), 6,92 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,69 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,55 (1H, т, J=7,8 Гц), 5,26 (2H, с), 3,11-2,96 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 437.

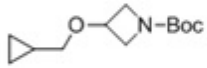
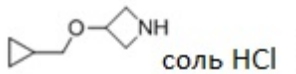
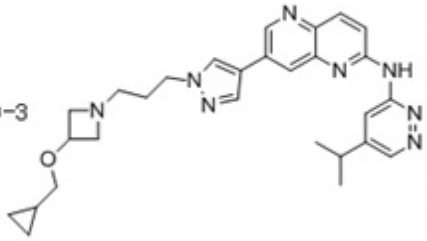
[1566] <Примеры 0706 до 0708>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0426-2.

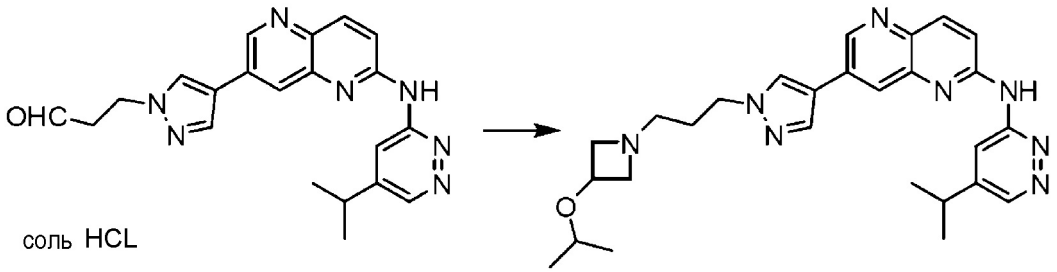
Пример No.		
0706		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.68(1H,s),9.04(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.73(1H,d,J=1.8Hz),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.21(1H,d,J=1.8Hz),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.3Hz),4.18(2H,t,J=6.9Hz),4.06-3.93(1H,m),3.59-3.46(2H,m),3.24(2H,t,J=6.6Hz),3.11-2.96(1H,m),2.75-2.68(2H,m),2.38(2H,t,J=6.6Hz),1.90-1.77(2H,m),1.53-1.36(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz),0.84(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):487.
0707		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.73(1H,d,J=1.2Hz),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.21(1H,d,J=1.2Hz),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.3Hz),4.18(2H,t,J=6.9Hz),4.05-3.94(1H,m),3.55-3.47(2H,m),3.27(2H,t,J=6.6Hz),3.11-2.96(1H,m),2.75-2.67(2H,m),2.38(2H,t,J=6.6Hz),1.90-1.77(2H,m),1.50-1.37(2H,m),1.35-1.15(2H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz),0.58(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):501.
0708		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.68(1H,s),9.04(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.73(1H,brs),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.21(1H,d,J=1.8Hz),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.3Hz),4.18(2H,t,J=7.2Hz),4.05-3.94(1H,m),3.59-3.50(2H,m),3.11-2.96(1H,m),3.05(2H,d,J=6.6Hz),2.75-2.67(2H,m),2.38(2H,d,J=6.6Hz),1.90-1.63(3H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz),0.84(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):501.

[1567] <Пример 0709>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0699-1, 0667 и 0426-2.

Пример No.		
0709-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.24-4.21(1H,m),3.99(2H,t,J=7.3Hz),3.65 (2H,dd,J=10.0,5.0Hz),3.18(2H,d,J=6.6Hz),1.37(9H,s), 0.98-0.95(1H,m),0.49-0.43(2H,m), 0.16(2H,td,J=5.1,4.0Hz).
0709-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.39-4.31(1H,m),4.14-4.10(2H,m),3.86-3.76(2H,m), 3.24(2H,d,J=6.6Hz),0.98-0.94(1H,m),0.51-0.45 (2H,m),0.20-0.16(2H,m).
0709		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ :
0709-3		10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.72(1H,brs),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.0Hz),8.21(1H,d,J=1.8Hz),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.0Hz),4.18(2H,t,J=7.2Hz),4.10-3.97(1H,m),3.61-3.49(2H,m),3.13 (2H,d,J=7.2Hz),3.11-2.96(1H,m),2.77-2.70(2H,m), 2.38(2H,t,J=6.6Hz),1.91-1.76(2H,m),1.33 (6H,d,J=6.6Hz),1.00-0.83(1H,m),0.49-0.41(2H,m), 0.18-0.10(2H,m). MSm/z(M+H):499.

[1568] <Пример 0710>



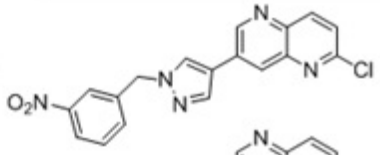
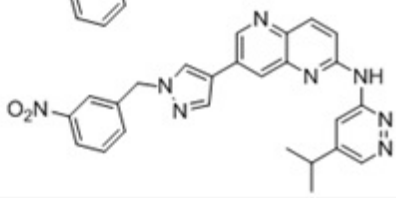
7-(1-(3-(3-Изопропоксиазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,68 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,72 (1H, ушир.с), 8,49 (1H, с), 8,22 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,21 (1H, ушир.с), 8,18 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,17 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,12-4,00 (1H, м), 3,59-3,49 (3H, м), 3,12-2,96 (1H, м), 2,71-2,63 (2H, м), 2,37 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,90-1,76 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц), 1,04 (6H, д, J=6,0 Гц).

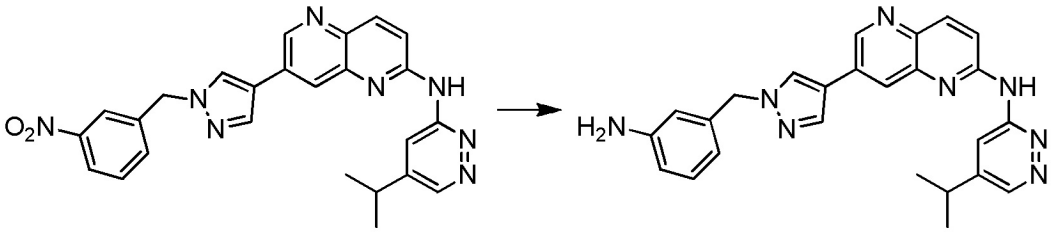
MS m/z (M+H): 487.

[1569] <Пример 0711>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0703-1 и 0646-3.

Пример No.		
0711-1		MSm/z(M+H):366.
0711		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.71(1H,s),9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,brs),8.69(1H,s),8.29(1H,s),8.26-8.16(4H,m),7.80-7.65(3H,m),5.60(2H,s),3.11-2.95(1H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):467.
0711-2		

[1570] <Пример 0712>

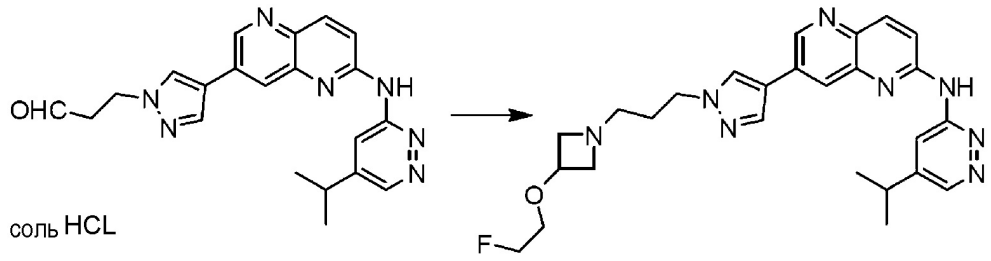


7-(1-(3-Аминобензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0705.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,58 (1H, с), 8,22 (2H, ушир.с), 8,21 (1H, д, J9,0 Гц), 7,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, т, J=8,1 Гц), 6,51-6,42 (3H, м), 5,23 (2H, с), 5,11 (2H, ушир.с), 3,12-2,95 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 437.

[1571] <Пример 0713>



7-(1-(3-(3-(2-Фторэтокси)азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

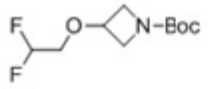
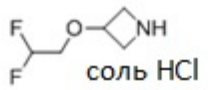
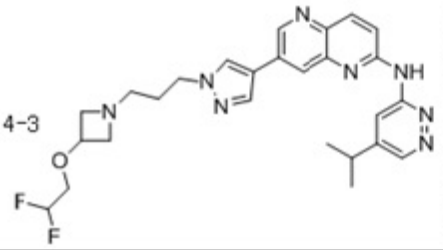
^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,49 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,20 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,18 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,60-4,38 (2H, м), 4,23-4,04 (3H, м), 3,64-3,44 (4H, м), 3,11-2,96 (1H, м), 2,81-2,71 (2H, м), 2,39 (2H, т, J=6,6 Гц), 1,90-1,78 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 491.

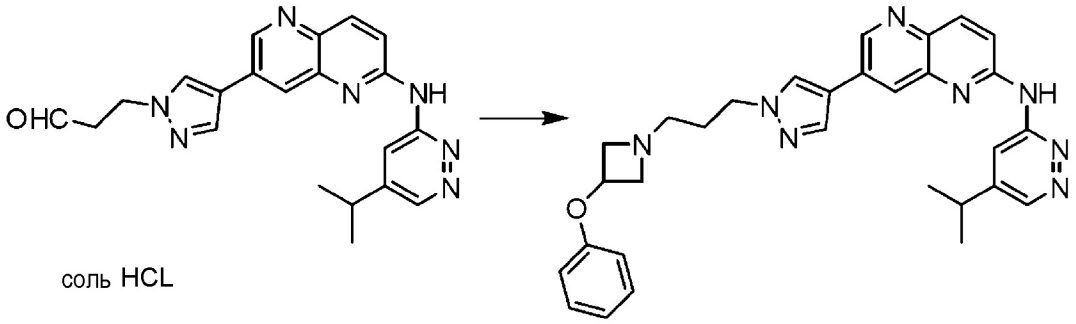
[1572] <Пример 0714>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0699-1, 0667 и 0426-

2.

Пример No.		
0714-1		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.35-4.33(1H,m),4.03-4.00(3H,m),3.70-3.65 (5H,m),1.37(9H,s).
0714-2	 соль HCl	^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 4.48-4.44(1H,m),4.14-4.12(2H,m),3.97(1H,brs), 3.84-3.69(4H,m).
0714 0714-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.69(1H,s),9.04(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.73(1H,d,J=2.1Hz),8.49(1H,s),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.21(1H,d,J=2.1Hz),8.18(1H,s),7.70(1H,d,J=9.3Hz),6.33-5.90(1H,m),4.22-4.07(3H,m),3.72-3.47(4H,m),3.11-2.97(1H,m),2.82-2.75(2H,m),2.43-2.35(2H,m),1.93-1.76(2H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):509.

[1573] <Пример 0715>



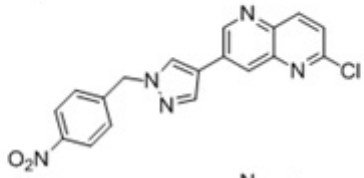
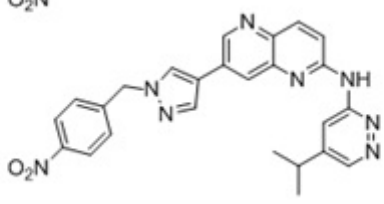
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-феноксиазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,24-8,16 (4H, м), 7,70 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,31-7,23 (2H, м), 6,93 (1H, т, J=7,5 Гц), 6,86-6,79 (2H, м), 4,84-4,73 (1H, м), 4,20 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,76 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,11-2,92 (3H, м), 2,50-2,43 (2H, м), 1,95-1,80 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

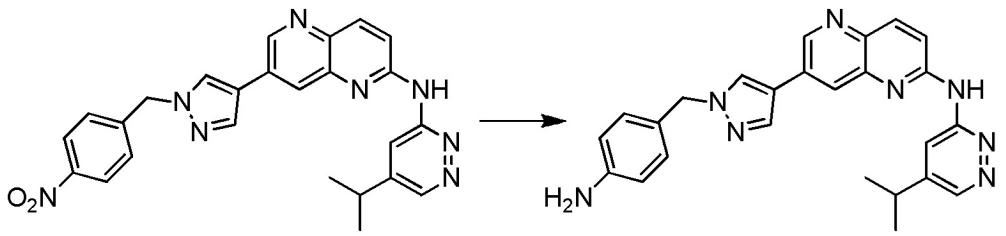
MS m/z (M+H): 521.

[1574] <Пример 0716>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0703-1 и 0646-3.

Пример No.		
0716-1		MSm/z(M+H):366.
0716 0716-2		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.06(1H,d,J=1.8Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.73(1H,d,J=1.8Hz),8.69(1H,s),8.30(1H,s),8.25(2H,d,J=8.4Hz),8.24(1H,d,J=1.8Hz),8.22(1H,d,J=9.0Hz),7.71(1H,d,J=9.0Hz),7.53(2H,d,J=8.4Hz),5.60(2H,s),3.11-2.95 (1H,m),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):467.

[1575] <Пример 0717>

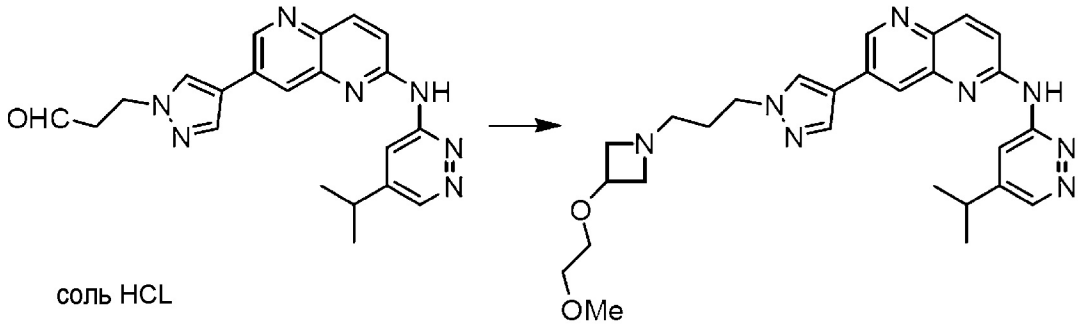


7-(1-(4-Аминобензил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0705.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 9,03 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,72 (1H, ушир.с), 8,51 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,20 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,17 (1H, с), 7,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,04 (2H, д, J=8,1 Гц), 6,53 (2H, д, J=8,1 Гц), 5,17 (2H, с), 5,10 (2H, с), 3,11-2,96 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=7,8 Гц).

MS m/z (M+H): 437.

[1576] <Пример 0718>

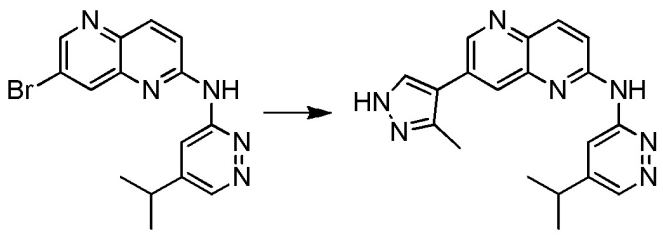


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-(2-метоксиэтокси)азетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,69 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,73 (1H, д, J=1,2 Гц), 8,49 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,21 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,18 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=9,0H),4,17 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,11-3,97 (1H, м), 3,58-3,28 (6H, м), 3,22 (3H, с), 3,11-2,96 (1H, м), 2,73 (2H, дд, J=6,0,2,1 Гц), 2,38 (2H, д, J=6,6 Гц), 1,90-1,78 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 503.

[1577] <Пример 0719>

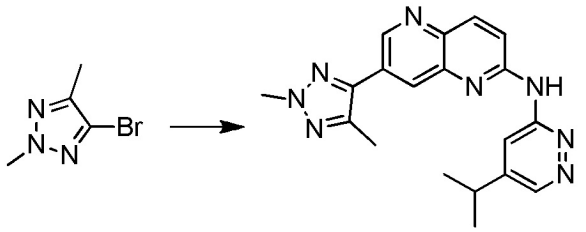


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0638.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 12,89 (1H, ушир.с), 10,71 (1H, с), 8,93 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,85 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,08 (2H, ушир.с), 7,74 (1H, д, J=9,3 Гц), 3,10-2,94 (1H, м), 2,50 (3H, с), 1,31 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 346.

[1578] <Пример 0720>



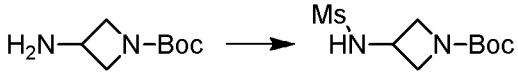
7-(2,5-Диметил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0421-1.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,80 (1H, с), 9,08 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,75 (1H, ушир.с), 8,30 (1H, ушир.с), 8,29 (1H, д, J=8,1 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,20 (3H, с), 3,13-2,96 (1H, м), 2,54 (3H, с), 1,31 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 361.

[1579] <Пример 0721>

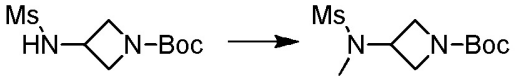
<0721-1>



Трет-бутил 3-(метил сульфонамид)азетидин-1-карбоксилат получали так же, как описано в примере 0618-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 4,24-4,22 (1H, м), 4,13-4,07 (3H, м), 3,73-3,72 (2H, м), 2,89 (3H, с), 1,37 (9H,с).

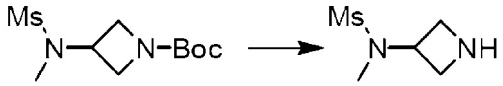
[1580] <0721-2>



Смесь трет-бутил 3-(метил сульфонамид)азетидин-1-карбоксилата (262 мг), йодметана (98 мкл) 60% гидрида натрия (46 мг) и N,N-диметилформамида (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 3-(N-метилметил сульфонамид)азетидин-1-карбоксилат (214 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 4,51-4,46 (1H, м), 4,07-3,97 (4H, м), 2,86 (3H, с), 2,82 (3H, с), 1,38 (9H,с).

[1581] <0721-3>

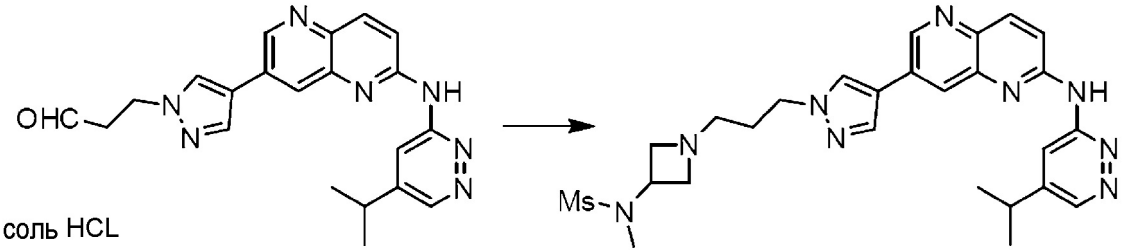


соль TFA

Смесь трет-бутил 3-(N-метилметил сульфонамид)азетидин-1-карбоксилата (214 мг), дихлорметана (4 мл) и трифторуксусной кислоты (1,2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трифторацетат N-(азетидин-3-ил)-N-метилметан сульфонамида (347 мг).

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 4,20-4,09 (4H, м), 3,44 (1H, кв.,J=7,0 Гц), 2,94 (3H, с), 2,85 (3H, с).

[1582] <0721-4>



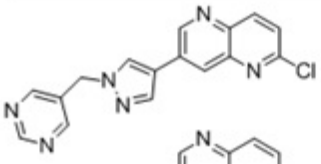
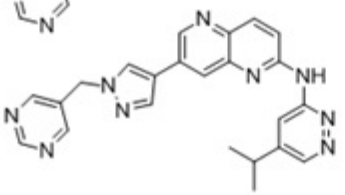
N-(1-(3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)азетидин-3-ил)-N-метилметан сульфонамид получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, ушир.с), 8,49 (1H, с), 8,31 (1H, с), 8,21 (1H, д, J=8,4 Гц), 8,18 (1H, с), 7,70 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,18 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,16-4,05 (1H, м), 3,46 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,09-2,96 (3H, м), 2,84 (3H, с), 2,79 (3H, с), 2,40 (2H, т, J=7,2 Гц), 1,92-1,78 (2H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

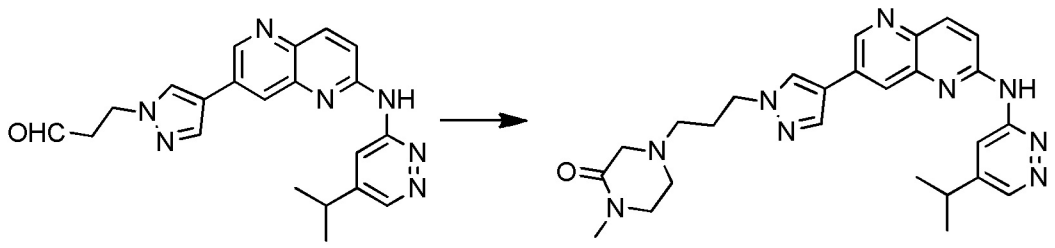
MS m/z (M+H): 536.

[1583] <Пример 0722>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0703-1 и 0646-3.

Пример No.		
0722-1		MSm/z(M+H):323.
0722		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),9.16(1H,s),9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=2.1Hz),8.83(2H,s),8.73(1H,d,J=2.1Hz),8.67(1H,s),8.27(1H,s),8.24(1H,d,J=2.1Hz),8.22(1H,d,J=9.3Hz),7.71(1H,d,J=9.3Hz),5.52(2H,s),3.13-2.96(1H,m), 1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):424.
0722-2		

[1584] <Пример 0723>



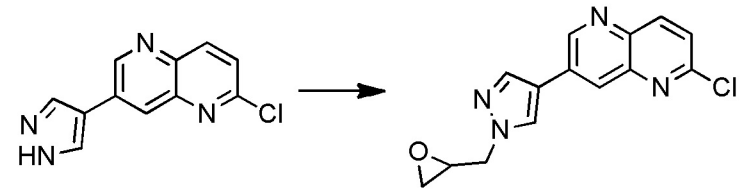
Триэтиламин добавляли к раствору гидрохлорида (23 мг) 1-метилпиперазин-2-она в дихлорметане (1 мл), а затем доводили до pH 8. К ним добавляли 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропанал (19 мг), уксусную кислоту (0,01 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (42 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропил)-1-метилпиперазин-2-он (4,4 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,72 (1H, с), 8,52 (1H, с), 8,24-8,18 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,24-4,17 (2H, м), 3,30-3,25 (2H, м), 3,09-2,98 (1H, м), 2,87-2,83 (2H, м), 2,80 (3H, с), 2,66-2,60 (2H, м), 2,40-2,32 (2H, м), 2,07-1,98 (2H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 486.

[1585] <Пример 0724>

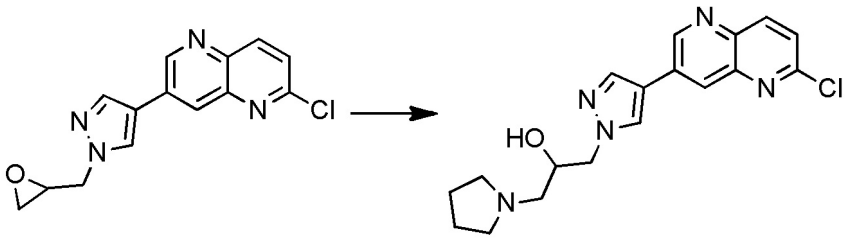
<0724-1>



Суспензию 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (460 мг), 2-(бромметил) оксиран (0,825 мл) и карбонат цезия (651 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(оксиран-2-илметил) -1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (561 мг) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 287.

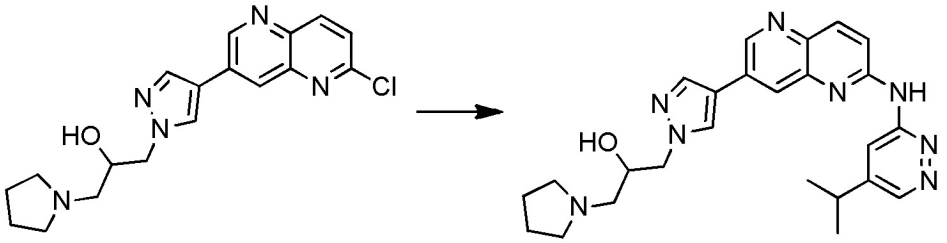
[1586] <0724-2>



Раствор 2-хлор-7-(1-(оксиран-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (561 мг) и пирролидина (0,41 мл) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ол (192 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 358.

[1587] <0724-3>



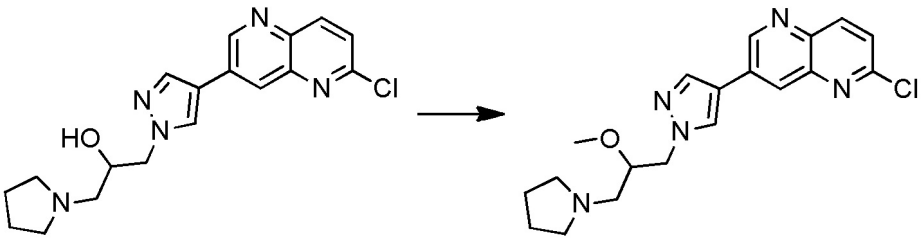
1-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ол получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0485-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,70 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,74 (1H, с), 8,45 (1H, с), 8,24-8,18 (3H, м), 7,70 (1H, д, J=9,3 Гц), 5,04-4,90 (1H, м), 4,34-4,28 (1H, м), 4,10-3,90 (2H, м), 3,48-3,31 (2H, м), 3,09-2,98 (1H, м), 2,46-2,37 (4H, м), 1,72-1,51 (4H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 459.

[1588] <Пример 0725>

<0725-1>

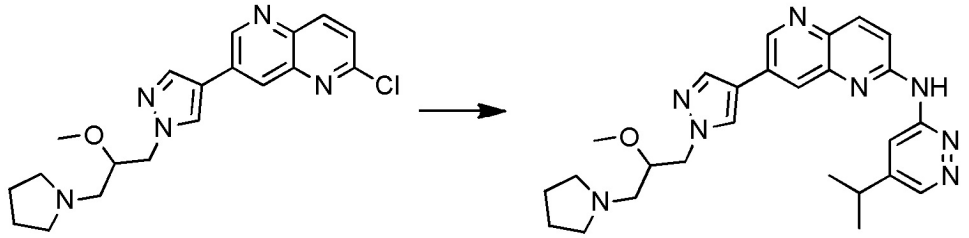


Суспензию 1-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ола (72 мг) и 60% гидрид натрия (9,6 мг) в тетрагидрофуране (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К ним добавляли метилйодид (0,015 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(2-метокси-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-

пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (44 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 372.

[1589] <0725-2>



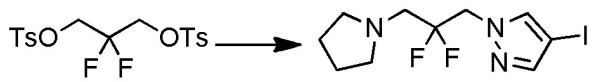
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-метокси-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0485-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,71 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,74 (1H, с), 8,47 (1H, с), 8,24-8,19 (3H, м), 7,71 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,41-4,33 (1H, м), 4,24-4,51 (1H, м), 3,77-3,71 (1H, м), 3,48-3,31 (2H, м), 3,23 (3H, с), 3,09-2,99 (1H, м), 2,62-2,39 (4H, м), 1,72-1,52 (4H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1590] <Пример 0726>

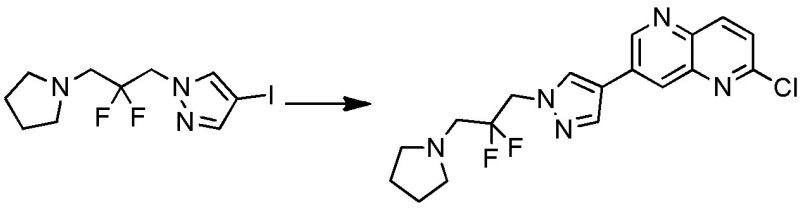
<0726-1>



Суспензию (2,2-дифторпропан-1,3-диил) бис(паратолуолсульфонат) (1,01 г), 4-йод-1H-пиразол (388 мг) и карбонат цезия (782 мг) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 1,5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Пирролидин (1,5 мл) добавляли к полученному остатку, а затем перемешивали при 100°C в течение 5 часов в герметично закрытой пробирке. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(2,2-дифтор-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-4-йод-1H-пиразол (240 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 342.

[1591] <0726-2>

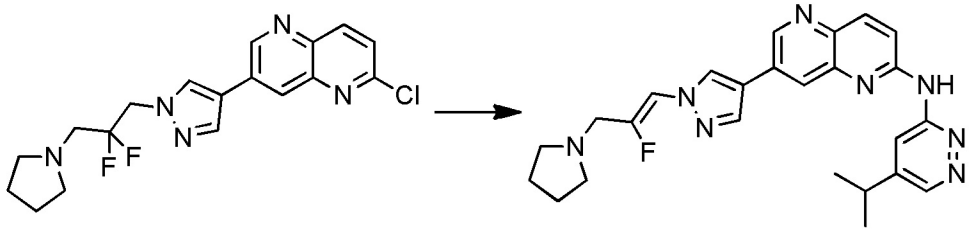


2-Хлор-7-(1-(2,2-дифтор-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере

0490.

MS m/z (M+H): 378.

[1592] <0726-3>



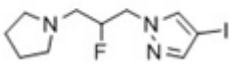
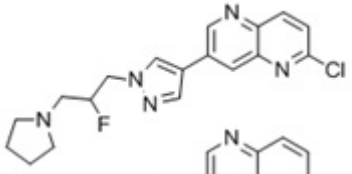
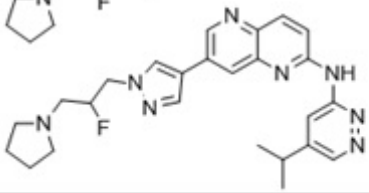
Суспензию 2-хлор-7-(1-(2,2-дифтор-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (76 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амин (55 мг) и трет-бутоксид калия (49 мг) в 1,4-диоксане (0,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 4 часов в герметично закрытой пробирке. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (этилацетат-метанол), получая, таким образом, (Z)-7-(1-(2-фтор-3-(пирролидин-1-ил)-1-пропен-1-ил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (7,9 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 9,16 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,89-8,83 (2H, м), 8,74 (1H, с), 8,50 (1H, с), 8,39 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,73 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,25 (1H, д, J=28,2 Гц), 4,09-3,97 (2H, м), 3,70-3,60 (2H, м), 3,15-3,00 (3H, м), 1,94-1,88 (4H, м), 1,33 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 459.

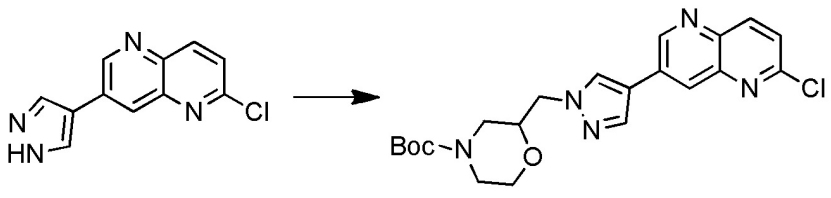
[1593] <Пример 0727>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0726, 0490 и 0485.

Пример No.		
0727	0727-1	 MSm/z(M+H):324.
	0727-2	 MSm/z(M+H):360.
	0727-3	 ^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.71(1H,s),9.06(1H,d,J=2.1Hz),8.87(1H,d,J=1.8Hz),8.74(1H,s),8.55(1H,s),8.28-8.20(3H,m),7.71(1H,d,J=9.3Hz),5.17(1H,d,J=48.9Hz),4.62-4.44(2H,m),3.14-2.73(7H,m),1.90-1.71(4H,m),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):461.

[1594] <Пример 0728>

<0728-1>

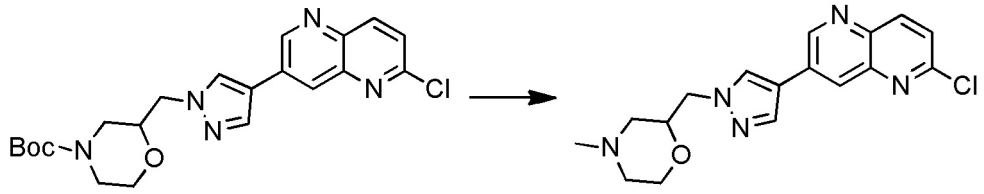


Суспензию 2-хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (231 мг), трет-бутил 2-(

(паратолуолсульфонилокси)метил)морфолин-4-карбоксилата (371 мг) и карбоната калия (166 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 2-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилат (360 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 430.

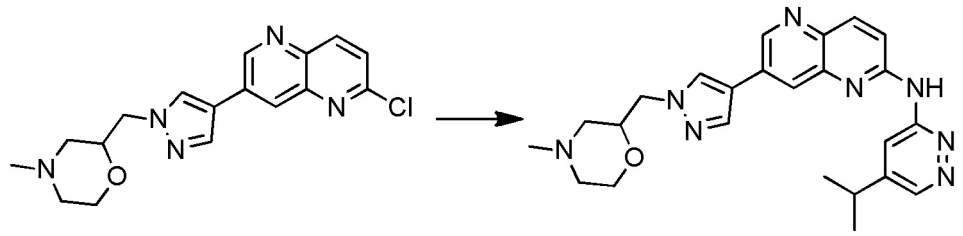
[1595] <0728-2>



4 моль/л Хлористый водород/раствор 1,4-диоксана (1 мл) и метанол (0,2 мл) добавляли к трет-бутил 2-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилату (360 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. К раствору полученого остатка в дихлорметане (1 мл) добавляли триэтиламин, а затем доводили до ph 8. К ним добавляли 37% (об./об.) водный раствор формальдегида (0,2 мл), уксусную кислоту (0,01 мл), и триацетоксиборгидрид натрия (212 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метилморфолин (280 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 344.

[1596] <0728-3>



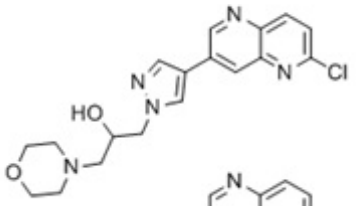
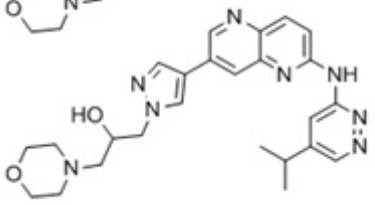
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-((4-метилморфолин-2-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0726.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,71 (1H, с), 9,05 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,87 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,74 (1H, с), 8,48 (1H, с), 8,24-8,20 (3H, м), 7,71 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,24 (2H, д, J=5,7 Гц), 3,92-3,77 (2H, м), 3,53-3,43 (1H, м), 3,11-2,90 (1H, м), 2,73-2,56 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,02-1,94 (1H, м)1,83-1,72 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

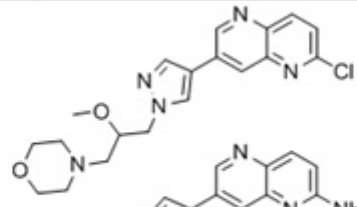
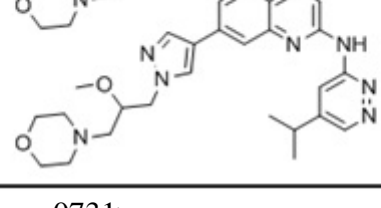
[1597] <Пример 0729>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0724-2 и 0485-2.

Пример No.		
0729	0729-1 	MSm/z(M+H):374.
	0729-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.39(1H,s),8.94(1H,d,J=2.0Hz),8.91(1H,d,J=2.0Hz),8.83 (1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.12(1H,d,J=2.0Hz), 8.01(1H,s),7.98(1H,s),7.65(1H,d,J=9.2Hz),4.39(1H,d,J= 10.6Hz),4.25-4.11(2H,m),3.80-3.67(5H,m),3.12- 3.03(1H,m),2.69-2.62(2H,m),2.51-2.32(4H,m), 1.43(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):475.

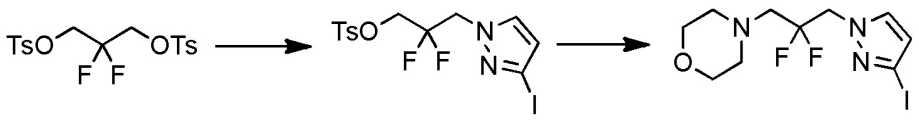
[1598] <Пример 0730>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0725-1 и 0485-2.

Пример No.		
0730	0730-1 	MSm/z(M+H):388.
	0730-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.94-8.89(2H,m),8.84(1H,s),8.81(1H,s),8.25 (1H,d,J=8.6Hz),8.11(1H,s),7.98(1H,s),7.95(1H,s),7.53(1 H,d,J=8.6Hz),4.50(1H,dd,J=14.0,3.6Hz),4.23(1H,dd,J=1 4.0,7.3Hz),3.83-3.70(5H,m),3.36(3H,s),3.12-3.01 (1H,m),2.58-2.42 (6H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):489.

[1599] <Пример 0731>

<0731-1>

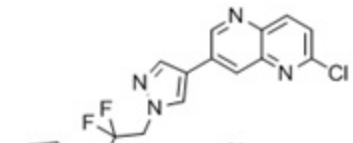
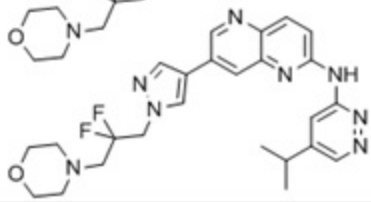


Карбонат цезия (163 мг), N,N-диметилформамид (1 мл) и 3-йод-1H-пиразол (155 мг) добавляли к (2,2-дифторпропан-1,3-диил) бис(4-метилбензолсульфонат) (420 мг), а затем перемешивали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Морфолин (1,5 мл) добавляли к полученному остатку, а затем перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(2,2-дифтор-3-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил) морфолин (268 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 358.

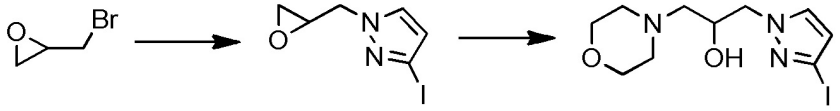
[1600] <0731-2 и 0731-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0385-7 и 0485-2.

Пример No.		
0731-2		MSm/z(M+H):394.
0731		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93-8.80(3H,m),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.11 (1H,d,J=1.3Hz),8.00(1H,s),7.97(1H,s),7.65(1H,s),4.74(2 H,t,J=12.6Hz),3.75(4H,t,J=4.6Hz),3.11-3.01(1H,m), 2.76-2.65(6H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):495.
0731-3		

[1601] <Пример 0732>

<0732-1>

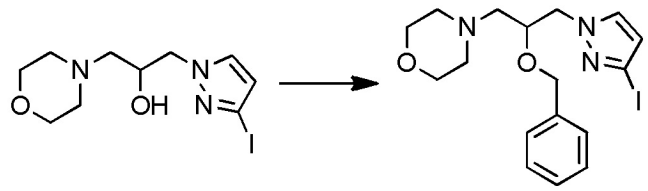


Карбонат цезия (13 г), эпибромгидрин (4,92 мл) и N,N-диметилформамид (15 мл) добавляли к 3-йод-1H-пиразолу (3,88 г), а затем перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду и этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении.

1,4-Диоксан (20 мл) и морфолин (2,6 мл) добавляли к полученному остатку, а затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 1-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)-3-морфолинопропан-2-ол (2,0 г) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 338.

[1602] <0732-2>



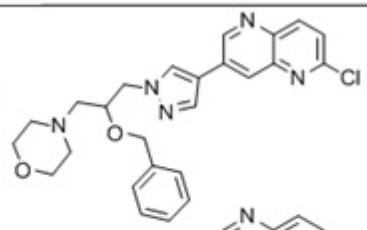
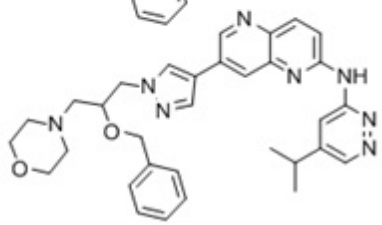
60% Гидрид натрия (14 мг) добавляли к раствору 1-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)-3-морфолинопропан-2-ола (100 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 1 часа. Бензил бромид (53 мкл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, полученный продукт экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 4-(2-(бензилокси)-3-(3-йод-1H-пиразол-1-ил)пропил)морфолин (60 мг) в виде бесцветного

масляного вещества.

MS m/z (M+H): 428.

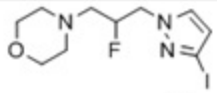
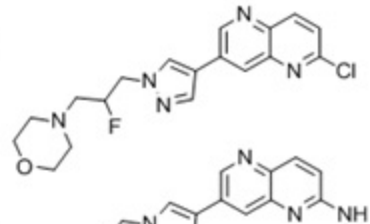
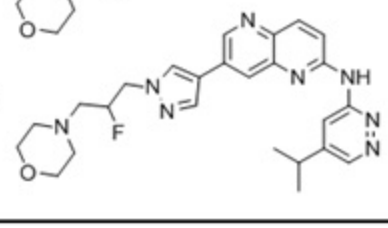
[1603] <0732-3 и 0732-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0385-7 и 0485-2.

Пример No.		
0732-3		MSm/z(M+H):464.
0732		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.12(1H,s),8.91(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,s),8.83(1H,s),8.26(1H,d,J=8.6Hz),8.11(1H,d,J=1.3Hz),7.98(1H,s),7.92(1H,s),7.61-7.59(1H,m),7.23-7.19(5H,m),4.59-4.50(2H,m),4.36(1H,d,J=11.9Hz),4.23(1H,dd,J=14.5,7.9Hz),4.05-4.02(1H,m),3.72(4H,t,J=4.6Hz),3.11-3.02(1H,m),2.56-2.48(6H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):565.
0732-4		

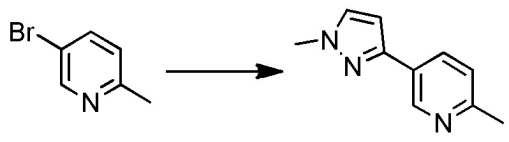
[1604] <Пример 0733>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0731-1, 0385-7 и 0485-2.

Пример No.		
0733-1		MSm/z(M+H):340.
0733-2		MSm/z(M+H):376.
0733		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.22(1H,s),8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,s),8.83(1H,s),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.12(1H,d,J=2.0Hz),8.00(1H,s),7.95(1H,s),7.62(1H,d,J=8.6Hz),5.08(1H,d,J=48.2Hz),4.65-4.42(2H,m),3.74(4H,t,J=4.6Hz),3.08-3.06(1H,m),2.70(1H,t,J=5.0Hz),2.61-2.57(5H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):477.
0733-3		

[1605] <Пример 0734>

<0734-1>

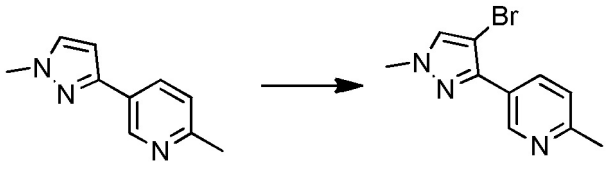


Смесь 5-бром-2-метилпиридина (258 мг), бис(пинаколато)дибора (396 мг), ацетата калия (282 мг), аддукта дихлорид(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (II) -дихлорметана (49 мг) и 1,4-диоксана (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 2,5 часов. К ним добавляли 3-бром-1-метил-1H-пиразол (200 мг), карбонат натрия (254 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий (II) (42 мг) и воду (0,5 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном

давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин (190 мг) в виде желтого маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 174.

[1606] <0734-2>

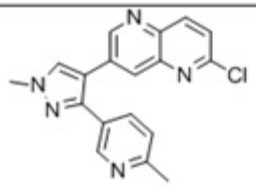
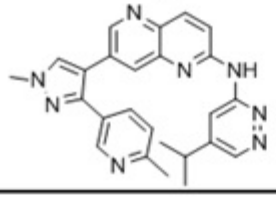


N-Бромсукцинимид (129 мг) добавляли к раствору 2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (190 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 0,5 часов. Затем этилацетат и 10% водный раствор гидросульфита натрия добавляли к полученной реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 5-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпиридин (160 мг) в виде желтого маслянного вещества.

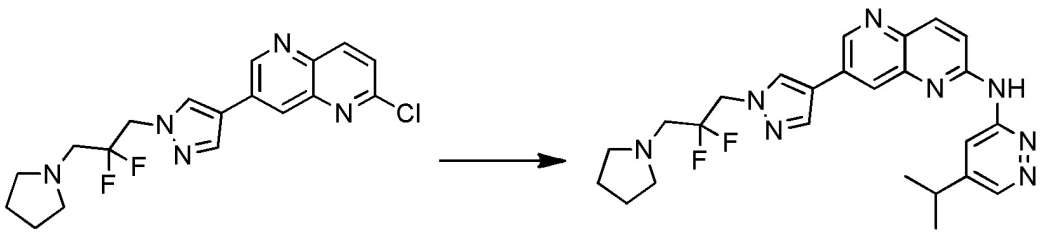
MS m/z (M+H): 252.

[1607] <0734-3 и 0734-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0385-7 и 0485-2.

Пример No.		
0734-3		MSm/z(M+H):336.
0734 0734-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.78(1H,s),8.90(1H,s),8.80(1H,d,J=2.0Hz),8.66(2H,s),8.24(1H,d,J=8.6Hz),7.94(1H,d,J=2.0Hz),7.77-7.67(3H,m),7.13(1H,d,J=8.6Hz),4.07(3H,s),3.04-2.95(1H,m),2.56(3H,s),1.34(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):437.

[1608] <Пример 0735>



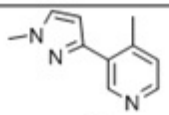
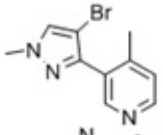
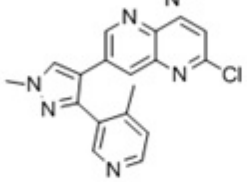
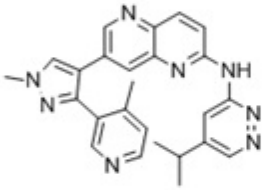
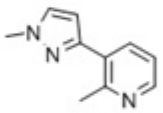
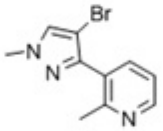
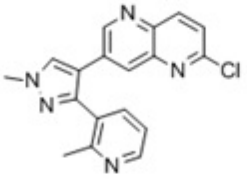
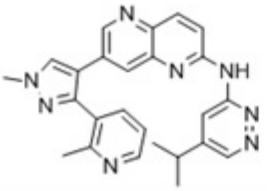
7-(1-(2,2-Дифтор-3-(пирролидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0485-2.

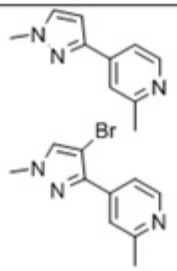
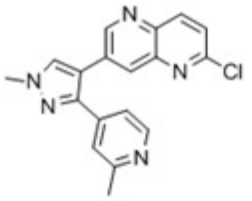
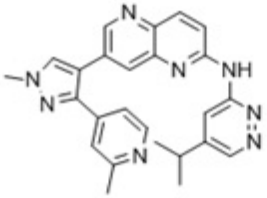
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, с), 8,82 (2H, с), 8,72 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,12 (1H, с), 8,01 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,72 (2H, т, J=12,9 Гц), 3,06 (1H, с), 2,87 (2H, т, J=13,9 Гц), 2,69 (4H, т, J=3,6 Гц), 1,82 (4H, т, J=3,6 Гц), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 479.

[1609] <Примеры 0736 до 0738>

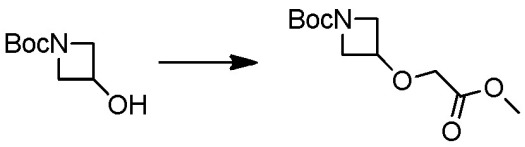
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-1, 0734-2, 0385-7 и 0485-2.

Пример No.			
0736	0736-1		MSm/z(M+H):174.
	0736-2		MSm/z(M+H):254.
	0736-3		MSm/z(M+H):336.
	0736-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.73(1H,s),8.83(1H,s),8.79(1H,s),8.64(1H,s),8.57(1H,s), 8.50(1H,d,J=4.6Hz),8.19(1H,d,J=9.5Hz),7.86(1H,s),7.68 (1H,d,J=9.5Hz),7.67(1H,s),7.17(1H,d,J=4.6Hz),4.09(3H, s),3.04-2.95(1H,m),2.14(3H,s),1.36(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):437.
0737	0737-1		MSm/z(M+H):174.
	0737-2		MSm/z(M+H):254.
	0737-3		MSm/z(M+H):336.
	0737-4		1H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.37(1H,s),8.79(2H,s),8.65(1H,d,J=2.0Hz),8.56(1H,dd,J =4.8,2.0Hz),8.19(1H,d,J=9.2Hz),7.85(1H,s),7.69-7.66 (2H,m),7.60(1H,d,J=9.2Hz),7.19(1H,dd,J=7.6,4.8Hz),4.0 8(3H,s),3.04-2.94(1H,m),2.36(3H,s), 1.36(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):437.

Пример No.		
0738-1		MSm/z(M+H):174.
0738-2		MSm/z(M+H):336.
0738-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.40(1H,s),8.84(1H,s),8.81(1H,s),8.68(1H,d,J=2.0Hz),8.42(1H,d,J=5.3Hz),8.27(1H,d,J=9.2Hz),7.97(1H,d,J=2.0Hz),7.71(1H,d,J=9.2Hz),7.69(1H,s),7.41(1H,s),7.16(1H,d,J=5.3Hz),4.07(3H,s),3.05-2.95(1H,m),2.53(3H,s),1.35(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):437.

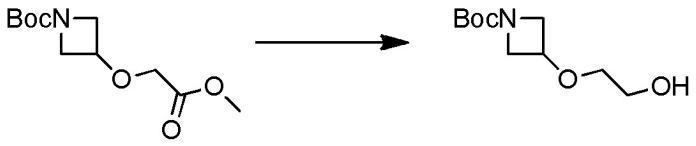
[1610] <Пример 0739>

<0739-1>



60% Гидрид натрия (144 мг) добавляли к раствору трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (520 мг) в N,N-диметилформамиде (5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. К ним добавляли 2-метил бромацетат (389 мкл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, трет-бутил 3-(2-метокси-2-оксоэтокси)азетидин-1-карбоксилат (570 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

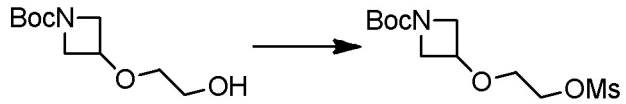
[1611] <0739-2>



3 моль/л Боргидрид лития/раствор тетрагидрофурана (1,4 мл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(2-метокси-2-оксоэтокси)азетидин-1-карбоксилата (500 мг) в

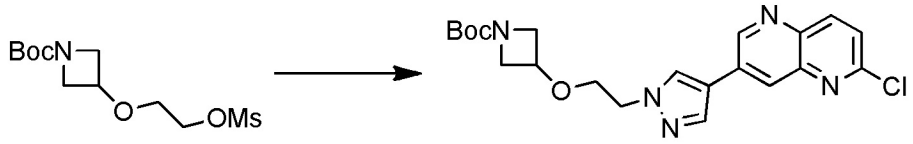
тетрагидрофуране (10 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем воду, насыщенный водный раствор лимонной кислоты, и этилацетат последовательно добавляли к реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, трет-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилат (281 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

[1612] <0739-3>



Триэтиламин (345 мкл) и метансульфонилхлорид (192 мкл) добавляли к раствору трет-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)азетидин-1-карбоксилата (270 мг) в метиленхлориде (6 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 15 минут и перемешивали при 50°C в течение 15 минут. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, трет-бутил 3-(2-((метилсульфонил)окси)этокси)азетидин-1-карбоксилат (290 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

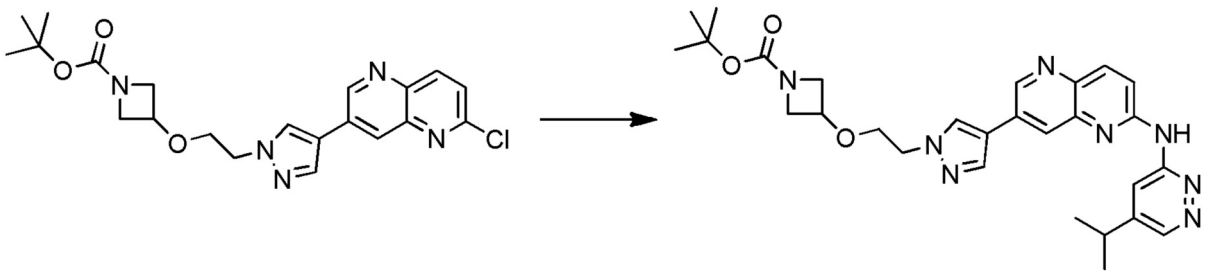
[1613] <0739-4>



2-Хлор-7-(1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (277 мг), карбонат цезия (391 мг) и N,N-диметилформамид (3 мл) добавляли к трет-бутил 3-(2-((метилсульфонил)окси)этокси) азетидин-1-карбоксилату (290 мг), а затем перемешивали при 60°C в течение 1,5 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан-метанол), получая, таким образом, трет-бутил 3-(2-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этокси)азетидин-1-карбоксилат (325 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 430.

[1614] <0739-5>



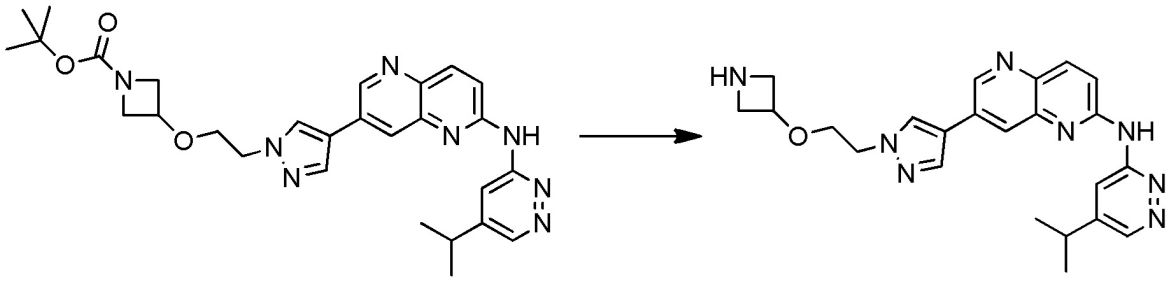
Трет-бутил 3-(2-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-

1H-пиразол-1-ил)этокси)азетидин-1-карбоксилат получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0485-2.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, с), 8,94 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,87 (1H, с), 8,82 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,12 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,99 (1H, с), 7,93 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,40 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,25-4,17 (1H, м), 4,06 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,03 (1H, д, J=6,6 Гц), 3,84-3,75 (4H, м), 3,11-3,01 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,40 (9H,с).

MS m/z (M+H): 531.

[1615] <Пример 0740>

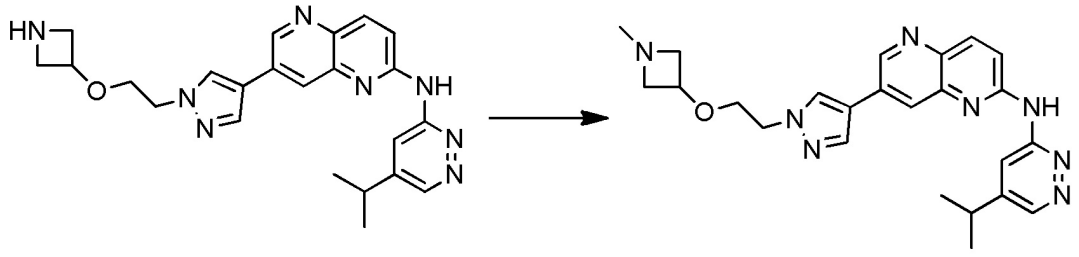


Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к трет-бутил3-(2-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этокси) азетидин-1-карбоксилату (50 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(2-(азетидин-3-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, с), 8,82 (2H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, с), 7,96 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,39 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,33-4,31 (1H, м), 3,80 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,70-3,64 (2H, м), 3,58-3,49 (2H, м), 3,10-3,01 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 431.

[1616] <Пример 0741>



От 36,0% до 38,0% водного раствора формальдегида (3 мкл) и триацетоксиборгидрида натрия (6 мг) добавляли к суспензии 7-(1-(2-(азетидин-3-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (4 мг) в метиленхлориде (0,3 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли воду, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-

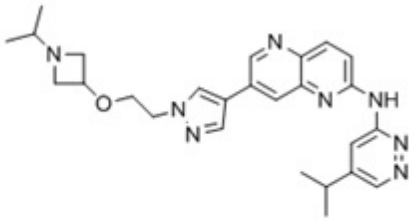
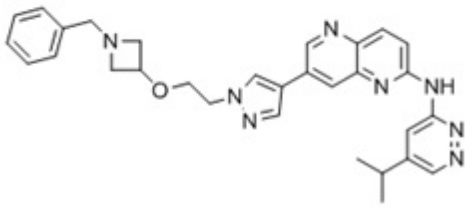
изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-((1-метилазетидин-3-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (3,74 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,02 (1H, с), 8,98 (1H, с), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, с), 7,95 (1H, с), 7,78 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,38 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,12-4,04 (1H, м), 3,79 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,59 (2H, т д, J=6,2,2,0 Гц), 3,12-3,03 (1H, м), 2,88 (2H, тд, J=6,2,2,0 Гц), 2,32 (3H, с), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

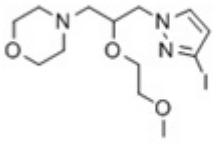
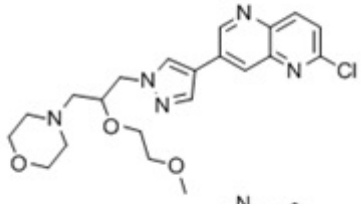
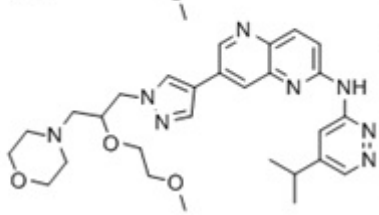
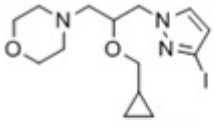
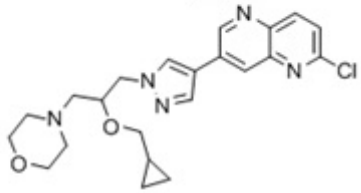
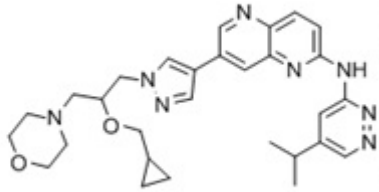
[1617] <Примеры 0742 и 0743>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0741.

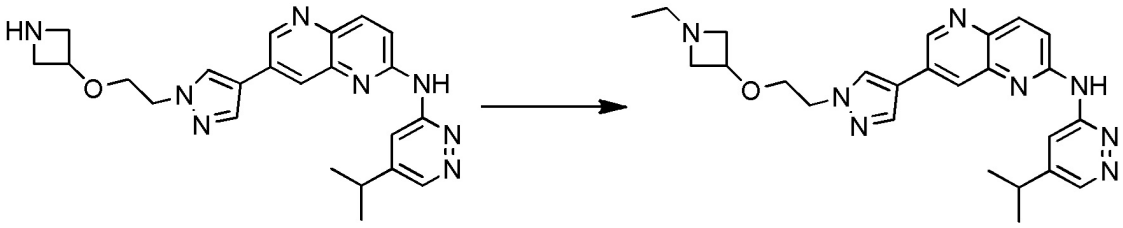
Пример No.		
0742		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.23(1 H,s),8.94(1 H,d,J=2.0Hz),8.89(1 H,s),8.83(1 H,s),8.25(1 H,d,J=9.2Hz),8.11(1 H,d,J=2.0Hz),7.98(1 H,s),7.95(1 H,s),7.62(1 H,d,J=9.2Hz),4.38(2H,t,J=5.0Hz),4.13-4.05(1 H,m),3.80(2H,t,J=5.0Hz),3.62-3.53(2H,m),3.11-3.01(1 H,m),2.89-2.82(2H,m),2.33-2.25(1 H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz),0.92(6H,d,J=5.9Hz). MSm/z(M+H):473.
0743		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.46(1 H,s),8.94(1 H,s),8.92(1 H,s),8.83(1 H,s),8.25(1 H,d,J=9.2Hz),8.11(1 H,s),7.98(1 H,s),7.95(1 H,s),7.66(1 H,d,J=9.2Hz),7.25-7.19(5H,m),4.38(2H,t,J=5.1Hz),4.18-4.10(1 H,m),3.79(2H,t,J=5.1Hz),3.59-3.55(4H,m),3.11-3.01(1 H,m),2.95-2.89(2H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):521.

[1618] <Примеры 0744 и 0745>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0732-2, 0385-7 и 0485-2.

Пример No.		
0744	0744-1	 MSm/z(M+H):396.
	0744-2	 MSm/z(M+H):432.
	0744-3	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.63(1H,s),8.94(2H,s),8.83(1H,s),8.25(1H,d,J=8.5Hz),8.11(1H,s),8.08(1H,s),7.96(1H,s),7.70(1H,d,J=8.5Hz),4.53(1H,dd,J=13.9,3.3Hz),4.22(1H,dd,J=13.9,7.9Hz),3.97-3.87(1H,m),3.75-3.66(5H,m),3.50-3.38(3H,m), 3.33(3H,s),3.11-3.02(1H,m),2.58-2.45(6H,m), 1.43(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):533.
0745	0745-1	 MSm/z(M+H):392.
	0745-2	 MSm/z(M+H):428.
	0745-3	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.27(1H,s),8.94(1H,d,J=1.7Hz),8.90(1H,s),8.83(1H,s),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.11(1H,d,J=1.7Hz),8.00(1H,s),7.97(1H,s),7.62(1H,d,J=8.6Hz),4.52(1H,dd,J=14.0,3.3Hz),4.19(1H,dd,J=14.0,8.3Hz),3.93-3.84(1H,m),3.73(4H,t,J=4.6Hz),3.38(1H,dd,J=10.2,6.9Hz),3.12-3.02(2H,m),2.56-2.44(6H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz),0.98-0.91(1H,m),0.49-0.44(2H,m),0.13-0.07(2H,m). MSm/z(M+H):529.

[1619] <Пример 0746>

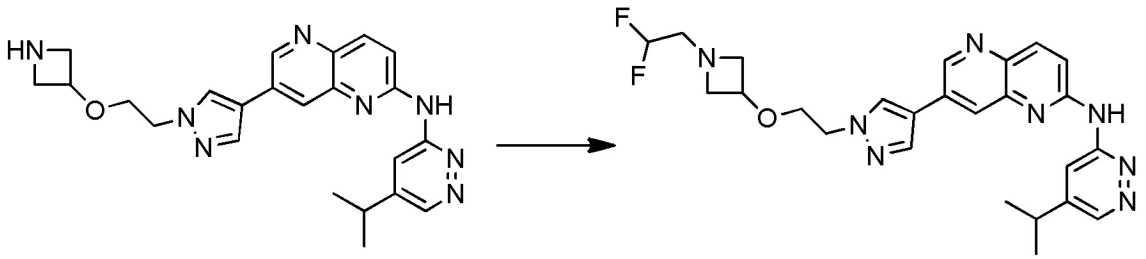


7-(1-(2-((1-Этилазетидин-3-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0741.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,98-8,88 (2H, м), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,11 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,95 (1H, с), 7,78-7,60 (1H, м), 4,38 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,15-4,07 (1H, м), 3,80 (2H, т, J=5,2 Гц), 3,57 (2H, дд, J=6,9,3,5 Гц), 3,12-3,02 (1H, м), 2,82 (2H, дд, J=6,9,3,5 Гц), 2,44 (2H, кв.,J=7,3 Гц), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц), 0,94 (3H, т, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 459.

[1620] <Пример 0747>



Карбонат цезия (6 мг) и 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат (3 мг) добавляли к суспензии 7-(1-(2-(азетидин-3-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (5 мг) в тетрагидрофуране (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 80 минут. Воду (0,5 мл) добавляли к реакционной смеси, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(2-((1-(2,2-дифторэтил)азетидин-3-ил)окси) этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

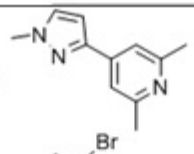
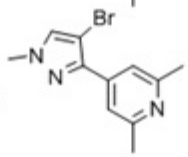
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88-8,78 (2H, м), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,94 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,72 (1H, тт, J=55,8, 4,3 Гц), 4,38 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,17-4,09 (1H, м), 3,80 (2H, т, J=5,0 Гц), 3,66 (2H, дд, J=8,3, 6,3 Гц), 3,08-3,03 (3H, м), 2,78 (2H, т д, J=15,0, 4,3 Гц), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 495.

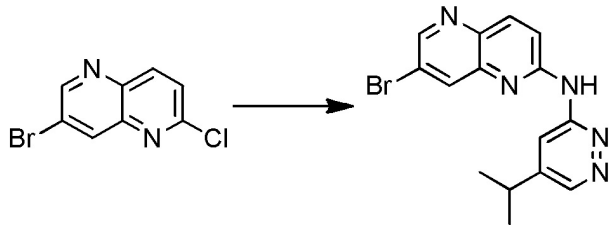
[1621] <Пример 0748>

<0748-1 и 0748-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-1 и 0734-2.

Пример No.		
0748	0748-1	 MSm/z(M+H):188.
	0748-2	 MSm/z(M+H):266.

[1622] <0748-3>

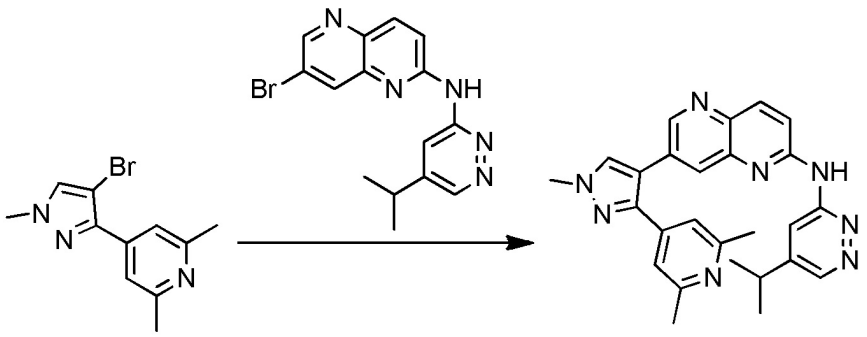


5-Изопропилпиридазин-3-амин (411 мг) и трет-пентаоксид натрия (726 мг) добавляли к раствору 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (729 мг) в N,N-диметилацетамиде (10 мл),

а затем перемешивали при 80°C в течение 10 минут и перемешивали при 100°C в течение 50 минут. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, и промывали этилацетатом, получая, таким образом, 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (616 мг).

MS m/z (M+H): 346.

[1623] <0748-4>



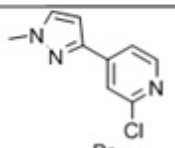
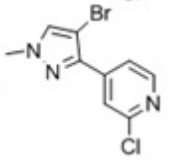
7-(3-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 385-7.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,53 (1H, с), 8,85 (1H, с), 8,80 (1H, с), 8,67 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,71 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,69 (1H, с), 7,11 (2H, с), 4,07 (3H, с), 3,05-2,95 (1H, м), 2,46 (6H, с), 1,35 (6H, д, J=7,3 Гц).

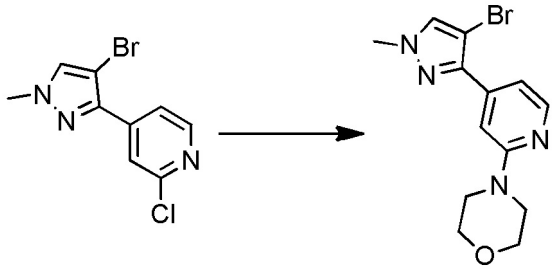
MS m/z (M+H): 451.

[1624] <Пример 0749>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-1 и 0734-2.

Пример No.		
0749-1		MSm/z(M+H):194.
0749		
0749-2		MSm/z(M+H):274.

[1625] <0749-3>

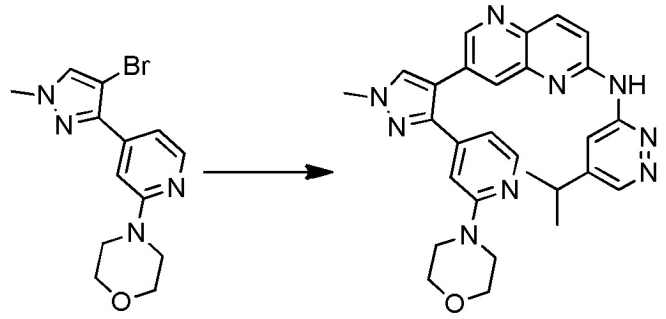


Морфолин (1 мл) добавляли к 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорпиридину (100 мг), а затем перемешивали при 150°C в течение 90 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток

очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)морфолин (41 мг).

MS m/z (M+H): 325.

[1626] <0749-4>



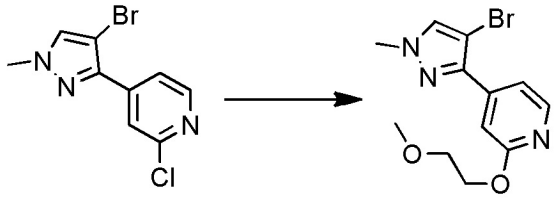
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(2-морфолинопиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0385-7.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,23 (1H, ушир.с), 8,85-8,77 (2H, м), 8,69 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,26 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,70-7,66 (2H, м), 6,87 (1H, с), 6,71 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,06 (3H, с), 3,75 (4H, т, J=4,6 Гц), 3,44 (4H, т, J=4,6 Гц), 3,05-2,95 (1H, м), 1,36 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 508.

[1627] <Пример 0750>

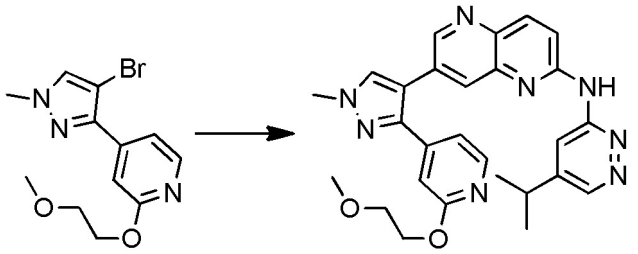
<0750-1>



60% Гидрид натрия (28 мг) добавляли к раствору 2-метоксиэтанола (54 мкл) в N,N-диметилацетамиде (1 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорпиридин (75 мг), а затем перемешивали при 100°C в течение 3 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, полученный продукт экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-(2-метоксиэтокси)пиридин (32 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 314.

[1628] <0750-2>



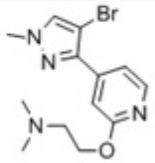
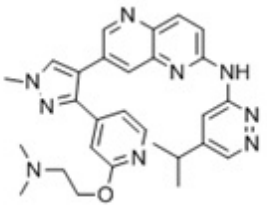
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(3-(2-(2-метоксиэтокси)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0385-7.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,13 (1H, с), 8,82 (1H, с), 8,80 (1H, с), 8,66 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,08 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,66 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,01 (1H, дд, J=4,9,1,3 Гц), 6,96 (1H, с), 4,45 (2H, т, J=4,6 Гц), 4,05 (3H, с), 3,70 (2H, т, J=4,6 Гц), 3,38 (3H, с), 3,03-2,96 (1H, м), 1,35 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 497.

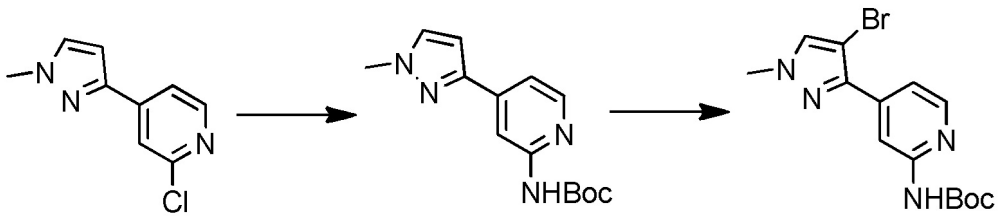
[1629] <Пример 0751>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0750-1 и 0385-7.

Пример No.		
0751-1		MSm/z(M+H):325.
0751		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.25(1H,s),8.84(1H,s),8.80(1H,s),8.66(1H,d,J=1.5Hz),8.26(1H,d,J=8.6Hz),8.09(1H,d,J=5.6Hz),7.98(1H,d,J=1.5Hz),7.69-7.63(2H,m),7.00(1H,dd,J=5.6,1.5Hz),6.94(1H,s),4.39(2H,t,J=5.9Hz),4.05(3H,s),3.03-2.96(1H,m),2.67(2H,t,J=5.9Hz),2.28(6H,s),1.35(6H,d,J=6.6Hz).
0751-2		MSm/z(M+H):510.

[1630] <Пример 0752>

<0752-1>



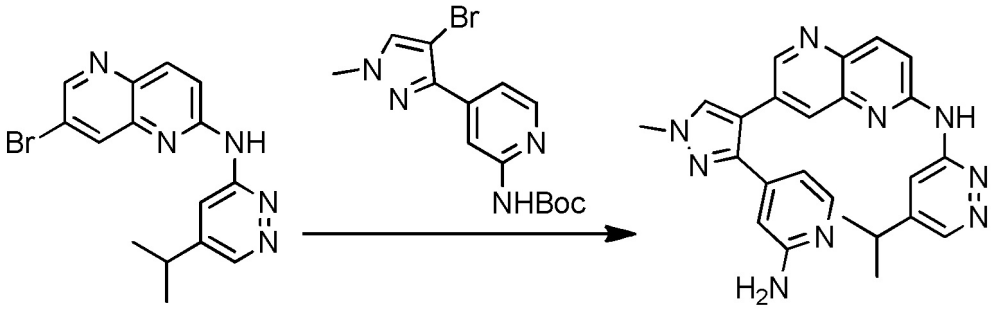
Трет-бутоксид натрия (115 мг) и метансульфонат ((2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия (II) (BRETTPHOS-PD-G3, (название продукта, производитель Sigma-Aldrich Co. LLC.)) (45 мг) добавляли к раствору 2-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (190 мг) и трет-бутил карбамата (140 мг) в 1,4-диоксане (5 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким

образом, трет-бутил (4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамат.

N-Бромсукцинимид (215 мг) добавляли к раствору полученного трет-бутил (4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата в N,N-диметилформамиде (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, полученный продукт экстрагировали этилацетатом, и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, трет-бутил (4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамат (22 мг) в виде желтого маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 353.

[1631] <0752-2>



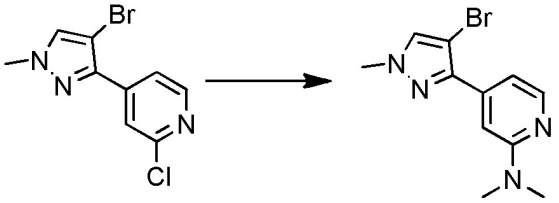
7-(3-(2-Аминопиридин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде коричневого твердого вещества так же, как описано в примере 0385-7.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,82 (1H, с), 8,74 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,67 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,19 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, с), 8,04 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,88 (1H, д, J=5,3 Гц), 7,62 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,70 (1H, с), 6,67 (1H, дд, J=5,3,1,5 Гц), 4,03 (3H, с), 3,09-2,98 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 438.

[1632] <Пример 0753>

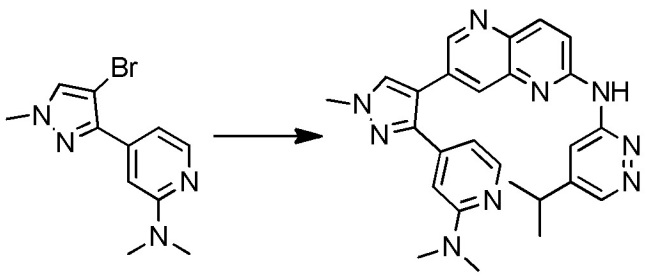
<0753-1>



50% Водный раствор диметиламина (1 мл) и 1,4-диоксана (0,5 мл) добавляли к 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорпиридину (75 мг), а затем перемешивали при 160°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-2-амин (41 мг).

MS m/z (M+H): 281.

[1633] <0753-2>

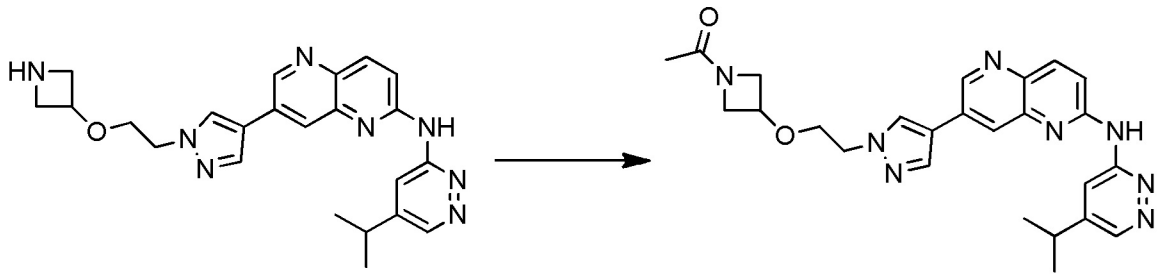


7-(3-(2-(Диметиламино)пиридин-4-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0385-7.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,00 (1H, ушир.с), 8,93 (1H, с), 8,81 (1H, с), 8,70 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,11 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,01 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,81 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,67 (1H, с), 6,68 (1H, с), 6,65 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,06 (3H, с), 3,05-2,94(7H, м), 1,36 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 466.

[1634] <Пример 0754>

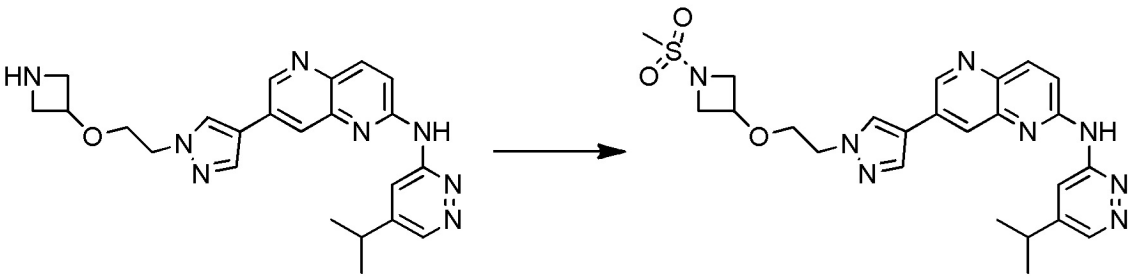


Триэтиламин (2 мкл) и уксусный ангидрид (1 мкл) добавляли к суспензии 7-(1-(2-(азетидин-3-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (4 мг) в тетрагидрофуране (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(3-(2-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)этокси) азетидин-1-ил)этанол (2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,42 (1H, с), 8,93 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,89 (1H, с), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,12 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,00 (1H, с), 7,92 (1H, с), 7,67 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,41 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,31-4,20 (2H, м), 4,17-4,10 (1H, м), 3,95-3,90 (1H, м), 3,87-3,81 (3H, м), 3,12-3,02 (1H, м), 1,84 (3H, с), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1635] <Пример 0755>



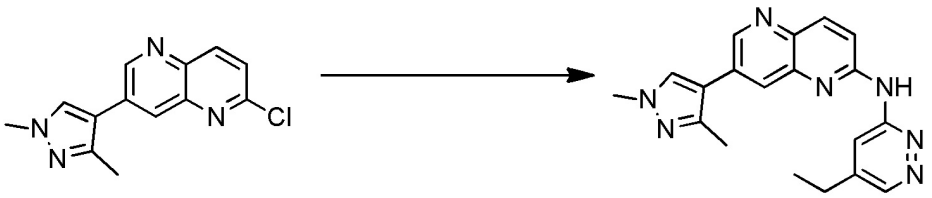
Триэтиламин (2 мкл) и метансульфонилхлорид (1 мкл) добавляли к суспензии 7-(1-

(2-(азетидин-3-илокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (4 мг) в метиленхлориде (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(2-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,85 (1H, с), 8,94 (1H, с), 8,93 (1H, д, J=1,6 Гц), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,11 (1H, д, J=1,6 Гц), 7,99 (1H, с), 7,92 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,40 (2H, т, J=5,3 Гц), 4,28-4,20 (1H, м), 4,07-4,00 (2H, м), 3,86 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,79 (2H, дд, J=9,2,4,6 Гц), 3,12-3,03 (1H, м), 2,80 (3H, с), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 509.

[1636] <Пример 0756>



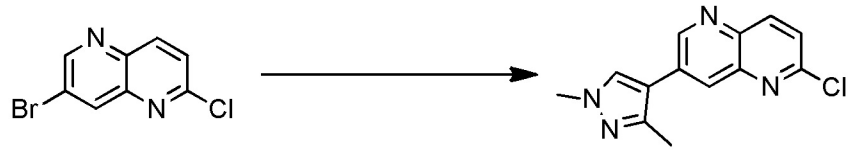
7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-этилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0757-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,72 (1H, с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,80 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,70 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,24-8,23 (2H, м), 8,09 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,85 (3H, с), 2,73 (2H, кв.,J=7,5 Гц), 2,42 (3H, с), 1,31 (3H, т, J=7,5 Гц).

MS m/z (M+H): 346.

[1637] <Пример 0757>

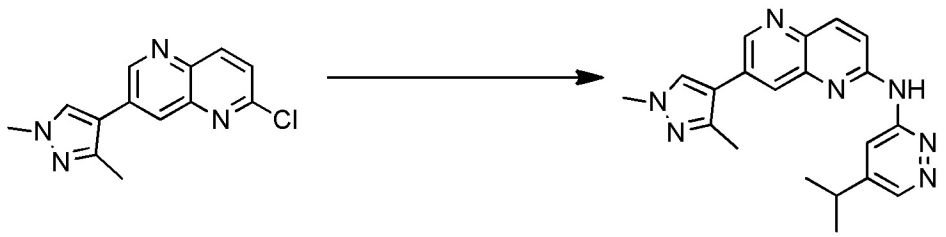
<0757-1>



Смесь 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (600 мг), 1,3-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (442 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (174 мг), карбоната натрия (522 мг), 1,4-диоксана (24 мл) и воды (2,4 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Реакционный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (412 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 259.

[1638] <0757-2>



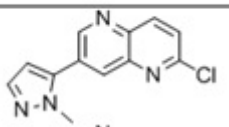
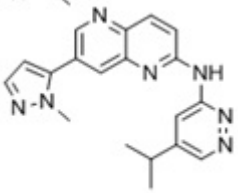
Смесь 2-хлор-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (30 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (24 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (11 мг), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (13 мг), карбоната цезия (76 мг) и 1,4-диоксана (1,2 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол), получая, таким образом, 7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (17 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,72 (1H, с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,74 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,24-8,23 (2H, м), 8,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,85 (3H, с), 3,03-3,00 (1H, м), 2,42 (3H, с), 1,31 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 360.

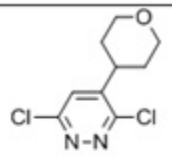
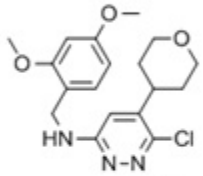
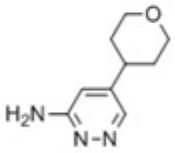
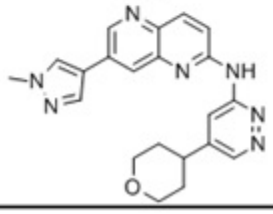
[1639] <Пример 0758>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0757-1 и 0757-2.

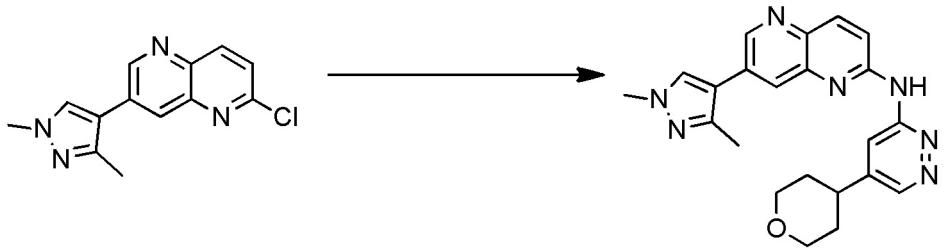
Пример No.		
0758-1		MSm/z(M+H):245.
0758 0758-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.21(1H,s),8.87-8.84(3H,m),8.32(1H,d,J=9.2Hz), 8.13(1H,d,J=2.0Hz),7.74(1H,d,J=9.2Hz),7.63(1H,d,J =2.0Hz),6.53(1H,d,J=2.0Hz),4.02(3H,s),3.03-3.00 (1H,m),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):346.

[1640] <Пример 0759>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0014-1, 0014-2, 0014-3 и 0757-2.

Пример No.		
0759-1		MSm/z(M+H):233.
0759-2		MSm/z(M+H):364.
0759-3		MSm/z(M+H):180.
0759-4		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.71(1H,s),9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,d,J=2.0Hz) ,8.65(1H,d,J=1.3Hz),8.47(1H,s),8.22-8.20(3H,m), 7.73(1H,d,J=9.2Hz),4.04-4.00(2H,m),3.93(3H,s), 3.55-3.47(2H,m),2.98-2.94(1H,s),1.85-1.78(4H,m). MSm/z(M+H):388.

[1641] <Пример 0760>



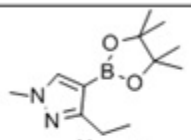
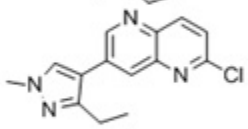
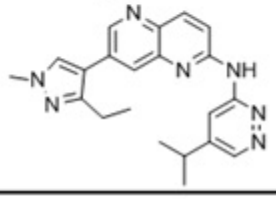
7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0757-2.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,74 (1H, с), 9,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,88-8,87 (2H, м), 8,69 (1H, с), 8,25-8,24 (2H, м), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,01-3,98 (2H, м), 3,85 (3H, с), 3,53-3,41 (2H, м), 2,97-2,93 (1H, с), 2,42 (3H, s)1,87-1,83 (4H, м).

MS m/z (M+H): 402.

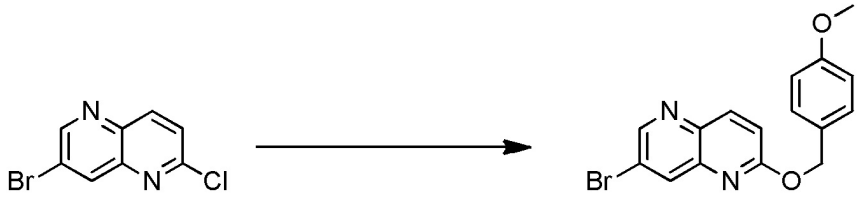
[1642] <Пример 0761>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0124-2, 0757-1 и 0757-2.

Пример No.		
0761-1		MSm/z(M+H):237.
0761-2		MSm/z(M+H):273.
0761-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.74(1H,s),8.87-8.84(2H,m),8.77(1H,s),8.24-8.22 (2H,m),8.02(1H,d,J=2.0Hz),7.73(1H,d,J=8.6Hz),3.86 (3H,s),3.03-3.00(1H,m),2.82(2H,d,J=7.5Hz), 1.31(6H,d,J=7.6Hz),1.23(3H,d,J=7.6Hz). MSm/z(M+H):374.

[1643] <Пример 0762>

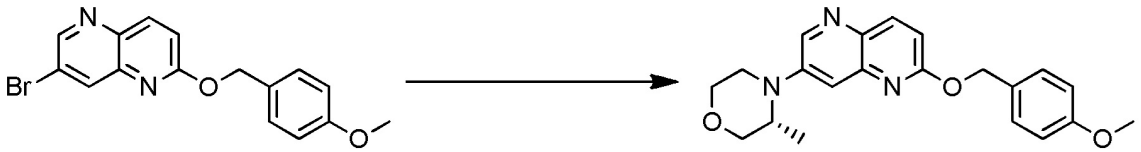
<0762-1>



60% Гидрид натрия (136 мг) добавляли к смеси 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридина (300 мг), (4-метоксифенил)метанола и N-метилпирролидона (12,3 мл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой последовательно промывали 0,01 моль/л хлористоводородной кислотой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 7-бром-2-((4-метоксибензил)окси)-1,5-нафтиридин (204 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 345.

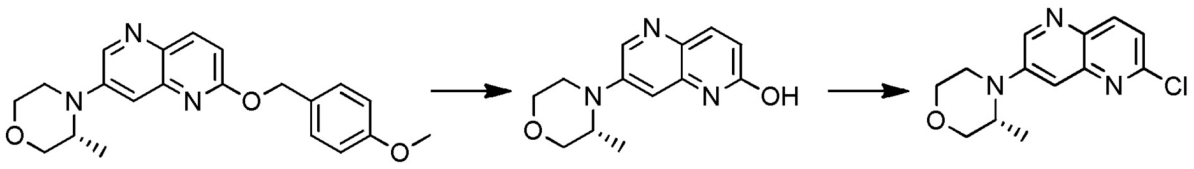
[1644] <0762-2>



Смесь 7-бром-2-((4-метоксибензил)окси)-1,5-нафтиридин (50 мг), (R)-3-метилморфолин (14,7 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (11 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (13 мг), трет-бутоксида натрия (76 мг) и 1,4-диоксана (1,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, (R)-4-(6-((4-метоксибензил) окси)-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метилморфолин (20,2 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 366.

[1645] <0762-3>

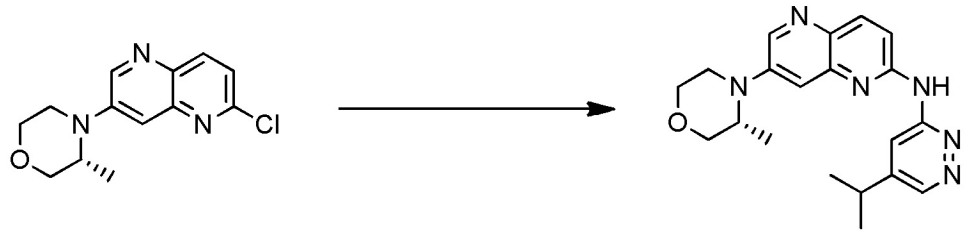


Смесь (R)-4-(6-((4-метоксибензил)окси)-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метилморфолина (23,8 мг), трифторуксусной кислоты (1,2 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, (R)-7-(3-метилморфолино)-1,5-нафтиридин-2-ол (14,7 мг).

Смесь (R)-7-(3-метилморфолино)-1,5-нафтиридин-2-ола (14,7 мг) и оксихлорида фосфора (1,0 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. После того, как к полученному остатку добавляли воду и этилацетат, органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, (R)-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метилморфолин (14,3 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 264.

[1646] <0762-4>



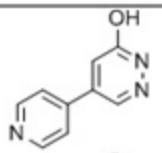
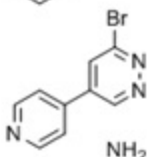
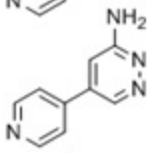
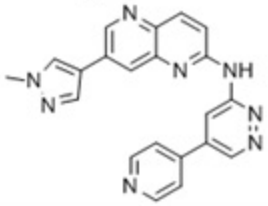
Смесь (R)-4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метилморфолина (12 мг), трет-бутоксида натрия (22 мг), безводного сульфата натрия (12 мг), 5-изопропилпиридазин-3-амина (9,3 мг) и 1,4-диоксана (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли трет-бутоксид натрия (22 мг) и 5-изопропилпиридазин-3-амин (9,3 мг), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, (R)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(3-метилморфолино)-1,5-нафтиридин-2-амин (4,9 мг) в виде белого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,54 (1H, с), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,69 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,08 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,50 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,23 (1H, д, J=2,6 Гц), 4,23-4,21 (1H, м), 4,02-3,98 (1H, м), 3,79-3,75 (2H, м), 3,65-3,61 (1H, м), 3,49-3,40 (1H, м), 3,24-3,31 (1H, м), 3,06-2,96 (1H, м), 1,30 (6H, т, J=6,6 Гц), 1,11 (3H, т, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 365.

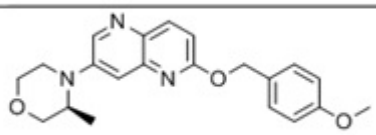
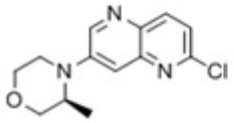
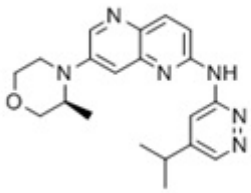
[1647] <Пример 0763>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0757-1, 0297-2, 0297-3 и 0015-4.

Пример No.		
0763-1		MSm/z(M+H):174.
0763-2		MSm/z(M+H):236.
0763-3		MSm/z(M+H):173.
0763-4		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.99(1H,s),9.36(1H,d,J=2.0Hz),9.18(1H,d,J=2.0Hz),9.06(1H,d,J=2.0Hz),8.84(2H,d,J=5.9Hz),8.48(1H,s),8.29-8.24(2H,m),8.21(1H,m),7.97(2H,d,J=5.9Hz),7.71(1H,d,J=8.6Hz),3.92(1H,s). MSm/z(M+H):381.

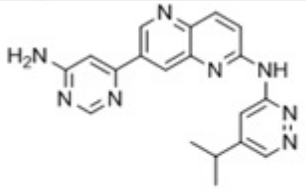
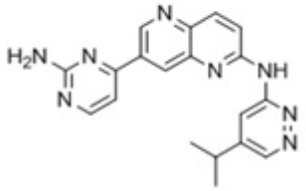
[1648] <Пример 0764>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0762-2, 0762-3 и 0757-2.

Пример No.		
0764-1		MSm/z(M+H):366.
0764-2		MSm/z(M+H):264.
0764-3		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.54(1H,s),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.69(1H,d,J=2.0Hz),8.66(1H,d,J=2.6Hz),8.08(1H,d,J=9.2Hz),7.50(1H,d,J=9.2Hz),7.28(1H,d,J=2.6Hz),4.23-4.21(1H,m),4.02-3.98(1H,m),3.79-3.74(2H,m),3.65-3.60(1H,m),3.48-3.39(1H,m),3.22-3.14(1H,m),3.05-2.96(1H,m),1.30(6H,t,J=7.3Hz),1.10(3H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):365.

[1649] <Примеры 0765 и 0766>

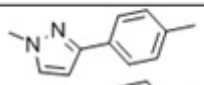
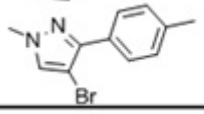
Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0385-7.

Пример No.		
0765		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.83(1H,s),9.29(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.60(1H,d,J=2.0Hz),8.55(1H,s),8.31(1H,d,J=9.2Hz),7.81(1H,d,J=9.2Hz),7.15-7.05(3H,m),3.10-3.01(1H,m),1.33(6H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):359.
0766		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.82(1H,s),9.38(1H,d,J=2.6Hz),8.89(1H,d,J=2.0Hz),8.75(1H,d,J=1.3Hz),8.68(1H,d,J=1.3Hz),8.43(1H,d,J=5.3Hz),8.32(1H,d,J=8.6Hz)7.83(1H,d,J=8.6Hz),7.41(1H,d,J=5.3Hz),6.86(2H,s),3.09-3.00(1H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):359.

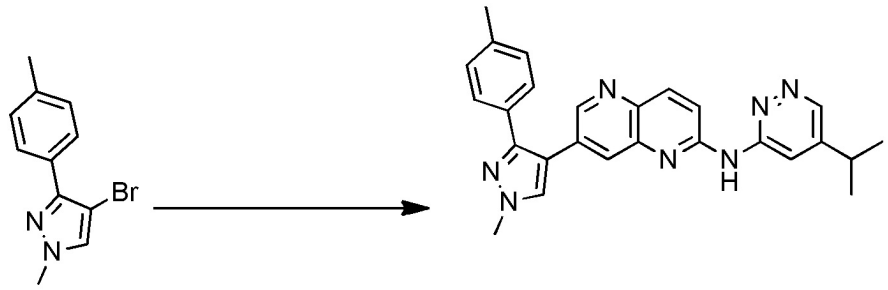
[1650] <Пример 0767>

<0767-1 и 0767-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0584-1 и 0555-2.

Пример No.			
0767	0767-1		MSm/z(M+H):173.
	0767-2		MSm/z(M+H):251.

[1651] <0767-3>



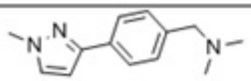
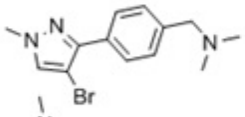
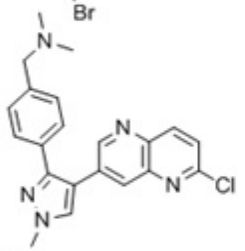
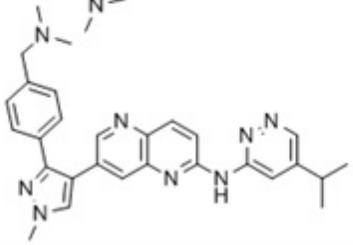
Суспензию 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), бис(пинаколато)дибор (29 мг), дихлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (5 мг), и ацетат калия (17 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа в атмосфере азота. 4-Бром-1-метил-3-(4-метилфенил)-1H-пиразол (22 мг), воду (0,1 мл), карбонат натрия (18 мг) и бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладий (II) (4 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимые вещества отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Реакционный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(4-метилфенил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (0,6 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,76 (2H, ушир.с), 8,68 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,22 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,97 (1H, ушир.с), 7,68 (1H, с), 7,51 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,39 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,14 (2H, д, J=8,7 Гц), 4,04 (3H, с), 3,07-2,89 (1H, м), 2,35 (3H, с), 1,34 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 436.

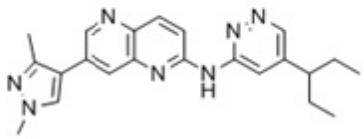
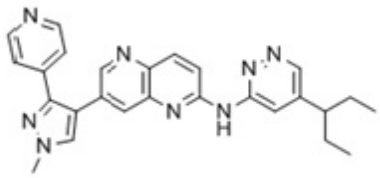
[1652] <Пример 0768>

Пример 0584-1. Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3 и 0554-3.

Пример No.			
0768	0768-1		MSm/z(M+H):216.
	0768-2		MSm/z(M+H):294.
	0768-3		MSm/z(M+H):378.
	0768-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.95(1H,brs),8.78(1H,brs),8.65(1H,d,J=2.1Hz),8.23(1H,d,J=9.3Hz),7.98(1H,brs),7.67(1H,s),7.57(1H,d,J=9.3Hz),7.48(2H,d,J=7.8Hz),7.29(2H,d,J=7.8Hz),4.05(3H,s),3.50(2H,s),3.08-2.90(1H,m),2.29(6H,s),1.34(6H,d,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):479.

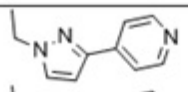
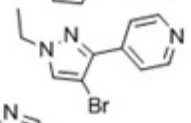
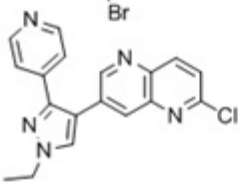
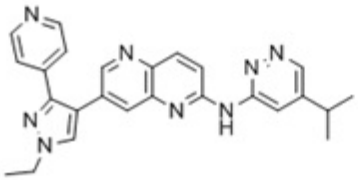
[1653] <Примеры 0769 и 0770>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0554-3.

Пример No.			
	0769		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.70(1H,s),8.88(1H,d,J=2.1Hz),8.77(1H,s),8.62(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.3Hz),8.23(1H,s),8.00(1H,brs),7.72(1H,d,J=9.3Hz),3.84(3H,s),2.40(3H,s),2.56-2.51(1H,m),1.84-1.56(4H,m),0.83(6H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):388.
	0770		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.45(1H,brs),8.72(2H,brs),8.69(1H,brs),8.56(2H,dd,J=4.8,1.8Hz),8.27(1H,d,J=9.0Hz),7.94(1H,d,J=1.8Hz),7.73(1H,d,J=9.0Hz),7.69(1H,s),7.45(2H,dd,J=4.8,1.8Hz),4.07(3H,s),2.52-2.36(1H,m),1.88-1.48(4H,m),0.85(6H,t,J=7.8Hz). MSm/z(M+H):451.

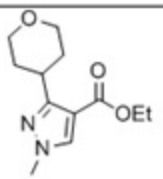
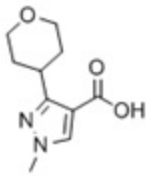
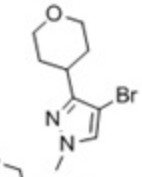
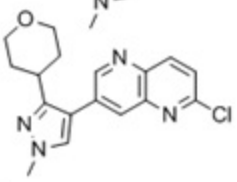
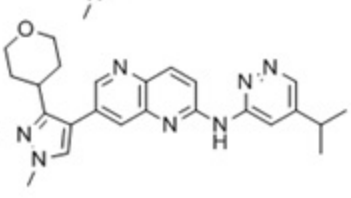
[1654] <Пример 0771>

Пример 0576-2. Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3 и 0554-3.

Пример No.			
0771	0771-1		MSm/z(M+H):174.
	0771-2		MSm/z(M+H):252.
	0771-3		MSm/z(M+H):336.
	0771-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.13(1H,brs),8.80(2H,brs),8.69(1H,brs),8.55(2H,dd,J=4.8,1.5Hz),8.27(1H,d,J=9.3Hz),7.97(1H,d,J=1.8Hz),7.72(1H,s),7.65(1H,d,J=9.3Hz),7.46(2H,dd,J=4.8,1.5Hz),4.33(2H,q,J=7.2Hz),3.08-2.90(1H,m),1.64(3H,t,J=7.2Hz),1.33(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):437.

[1655] <Пример 0772>

Пример 0115-1, Пример 0110-2, Пример 0110-3, следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No.			
0772	0772-1		MSm/z(M+H):239.
	0772-2		MSm/z(M+H):211.
	0772-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 7.31(1H,s),4.09-4.01(2H,m),3.84(3H,s),3.53(2H,t,J=9.0,2.7Hz),2.98-2.86(1H,m),2.04-1.76(4H,m).
	0772-4		MSm/z(M+H):329.
	0772-5		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.87(1H,brs),8.78(2H,brs),8.27(1H,d,J=9.0Hz),8.00(1H,brs),7.56(1H,s),7.54(1H,d,J=9.0Hz),4.08-4.01(2H,m),3.96(3H,s),3.54-3.43(2H,m),3.08-2.94(1H,m),2.88-2.74(1H,m),2.14-1.94(2H,m),1.88-1.77(2H,m),1.40(6H,d,J=7.5Hz). MSm/z(M+H):430.

[1656] <Пример 0773>

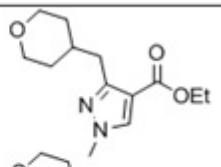
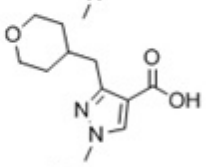
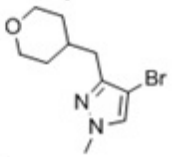
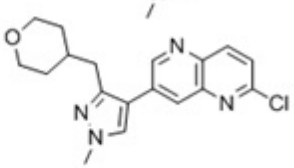
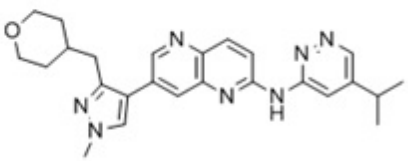
<0773-1>

60% Гидрид натрия (668 мг) добавляли к смеси 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропан-2-она (1,18 г), диэтилкарбоната (1,36 мл) и тетрагидрофурана (8 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали в течение 4 часов при кипячении с обратным холодильником. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли 3 моль/л водного раствора гидросульфата калия и этилацетат, и органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, этил 3-оксо-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бутаноат (1,13 г).

MS m/z (M+H): 215.

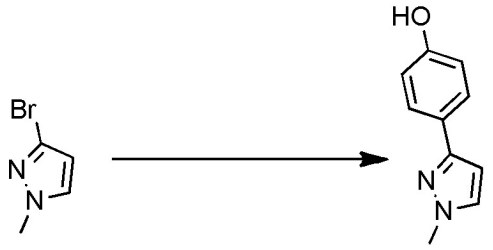
[1657] <0773-2-0773-6>

Пример 0115-1. Пример 0110-1, Пример 0110-2, Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No.		
0773-2		MSm/z(M+H):253.
0773-3		MSm/z(M+H):225.
0773-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 7.31(1H,s),3.98-3.91(2H,m),3.83(3H,s),3.42-3.31(2H,m),2.54(2H,d,J=6.6Hz),1.99-1.83(1H,m),1.65-1.56(2H,m),1.47-1.31(2H,m).
0773-5		MSm/z(M+H):343.
0773-6		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.82(1H,s),8.80(1H,d,J=2.1Hz),8.62(1H,brs),8.27(1H,d,J=9.3Hz),8.03(1H,brs),7.59(1J,s),7.52(1H,d,J=9.3Hz),3.96(3H,s),3.94-3.85(2H,m),3.38-3.25(2H,m),3.11-2.93(1H,m),2.79(2H,d,J=7.2Hz),2.03-1.85(1H,m),1.68-1.58(2H,m),1.45-1.29(2H,m),1.40(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):444.

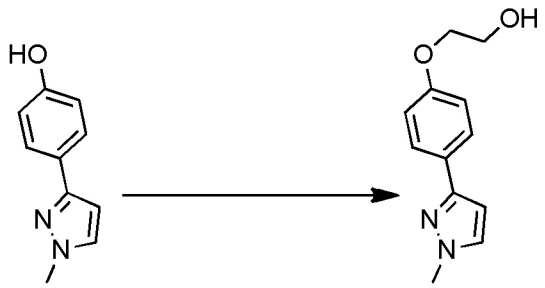
[1658] <Пример 0774>

<0774-1>



4-(1-Метил-1H-пиразол-3-ил)фенол получали так же, как описано в примере 0584-1.
MS m/z (M+H): 175.

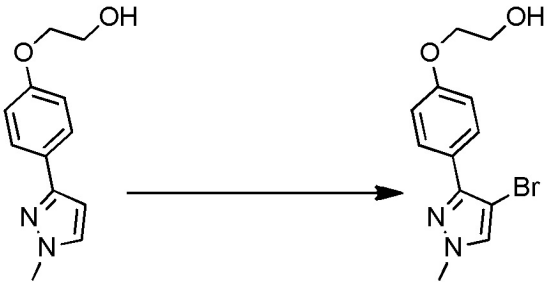
[1659] <0774-2>



Суспензию 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенола (263 мг), 2-бромэтанола (0,129 мл) и карбонат калия (417 мг) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 120°C в течение 19 часов. После того, как реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-(4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)этанол (274 мг).

MS m/z (M+H): 219.

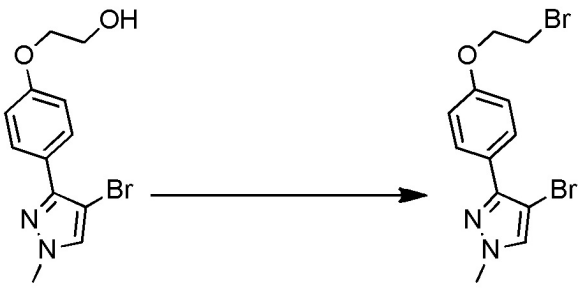
[1660] <0774-3>



2-(4-(4-Бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)этанол получали так же, как описано в примере 0555-2.

MS m/z (M+H): 297.

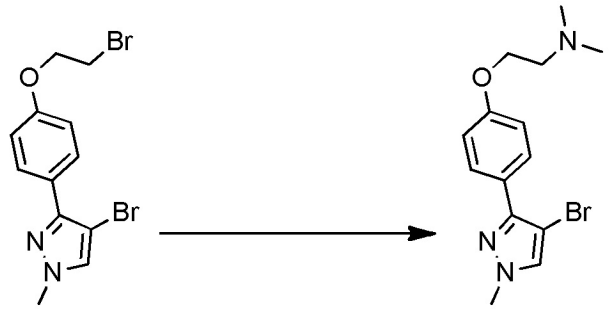
[1661] <0774-4>



Трифенилфосфин (490 мг) добавляли к смеси 2-(4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил) фенокси)этанола (237 мг), карбон тетрабромида (621 мг) и дихлорметана (3 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-бром-3-(4-(2-бромэтокси)фенил)-1-метил-1H-пиразол (74 мг).

MS m/z (M+H): 359.

[1662] <0774-5>

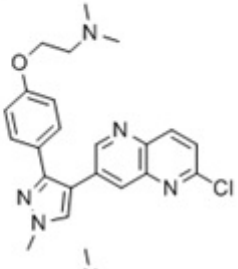
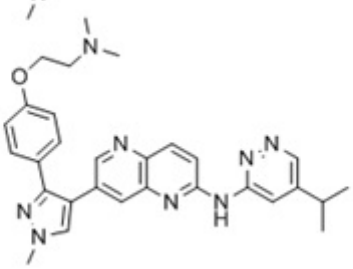


50% Водный раствор диметиламина (0,5 мл) добавляли к смеси 4-бром-3-(4-(2-бромэтокси)фенил)-1-метил-1H-пиразола (74 мг) и тетрагидрофурана (2 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при 50°C в течение 8 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 2-(4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)-N,N-диметилэтанамин (93 мг).

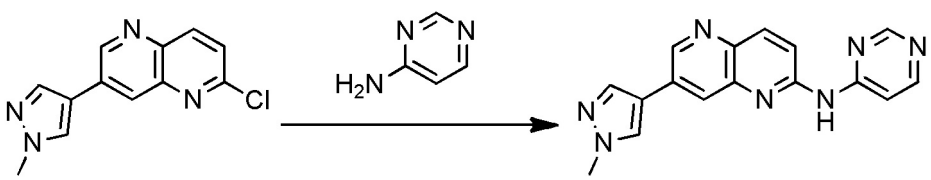
MS m/z (M+H): 324.

[1663] <0774-6 и 0774-7>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No.		
774	0774-6 	MS m/z (M+H): 408.
	0774-7 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 9.49(1H,brs),8.87(1H,brs),8.79(1H,d,J=2.1Hz),8.67(1H,d,J=2.1Hz),8.23(1H,d,J=9.0Hz),7.97(1H,brs),7.68(1H,d,J=9.0Hz),7.66(1H,s),7.43(2H,d,J=8.7Hz),6.89(2H,d,J=8.7Hz),4.05(2H,t,J=6.0Hz),4.03(3H,s), 3.08-2.90(1H,m),2.72(2H,t,J=6.0Hz),2.32(6H,s), 1.34(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z (M+H): 509.

[1664] <Пример 0775>

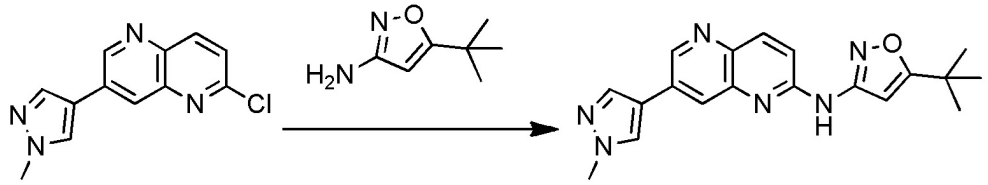


7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(пиримидин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

1H-ЯМР ($CDCl_3/CD_3OD$=4/1) δ: 8,93 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,78 (1H, с), 8,61 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,23 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,99 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=9,3 Гц), 4,03 (3H, с).

MS m/z (M+H): 304.

[1665] <Пример 0776>



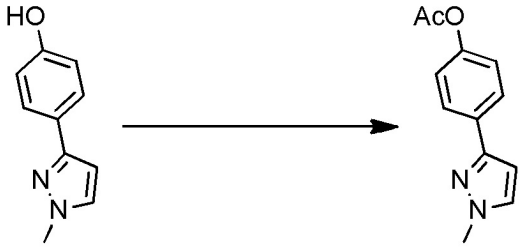
5-(Трет-бутил)-N-(7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)изоксазол-3-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,05 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,05 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,00 (1H, с), 7,90 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=9,3 Гц), 6,72 (1H, ушир.с),4,02 (3H, с), 1,59 (9H,с).

MS m/z (M+H): 349.

[1666] <Пример 0777>

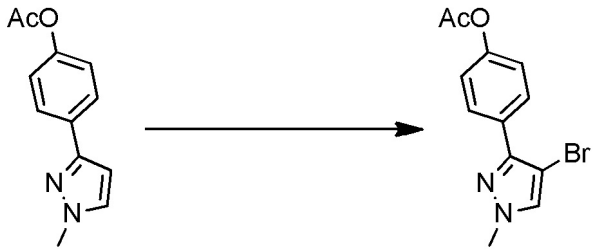
<0777-1>



Ацетилхлорид (0,143 мл) добавляли к смеси 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенола (236 мг), триэтиламина (0,283 мл) и тетрагидрофурана (7 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил ацетат (249 мг).

MS m/z (M+H): 217.

[1667] <0777-2>

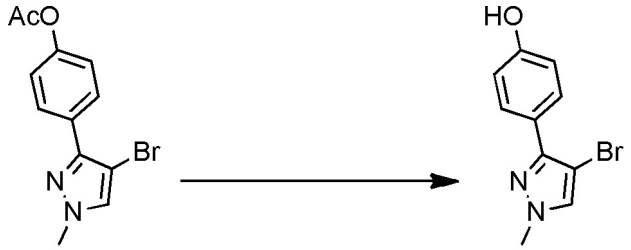


4-(4-Бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил ацетат получали так же, как описано в

примере 0555-2.

MS m/z (M+H): 295.

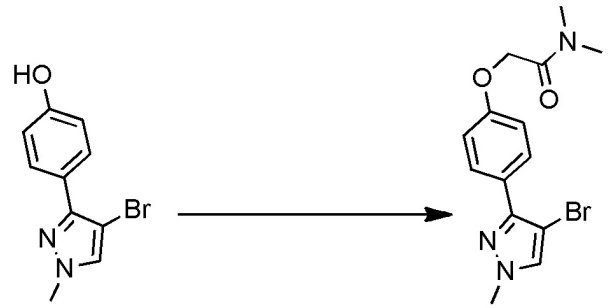
[1668] <0777-3>



4 моль/л Водный раствор гидроксида натрия (0,6 мл) добавляли к раствору 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил ацетата (381 мг) в тетрагидрофуране (2 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенол (243 мг).

MS m/z (M+H): 253.

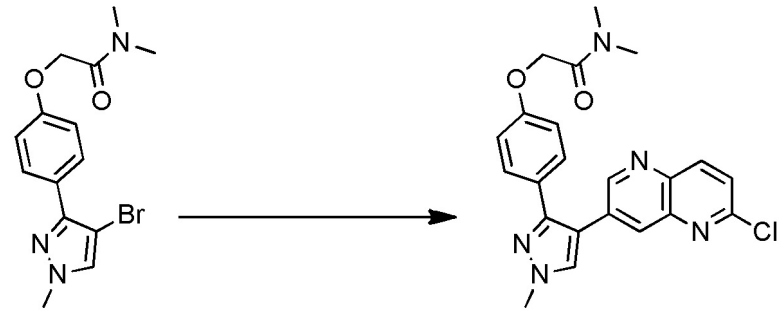
[1669] <0777-4>



Смесь 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенола (45 мг), 2-хлор-N,N-диметилацетамида (0,063 мл), карбоната цезия (252 мг), йодида натрия (77 мг), ацетонитрила (1 мл) и тетрагидрофурана (0,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 19 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-(4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамид (67 мг).

MS m/z (M+H): 338.

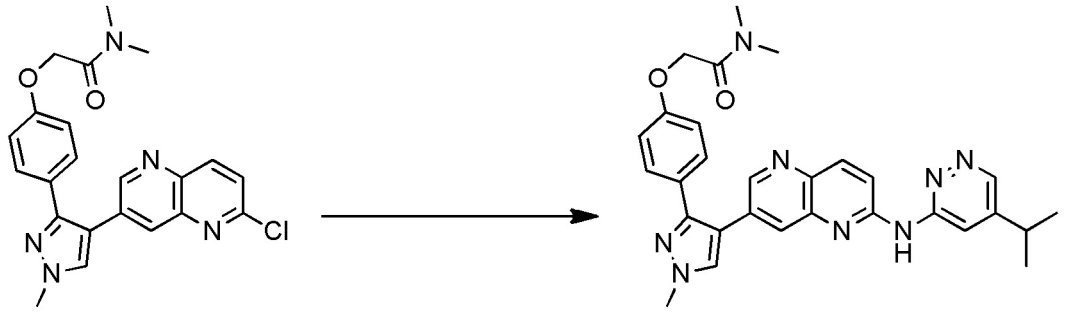
[1670] <0777-5>



2-(4-(4-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамид получали так же, как описано в примере 0478-3.

MS m/z (M+H): 422.

[1671] <0777-6>



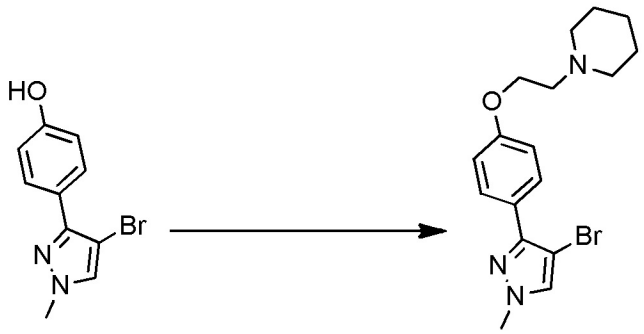
2-(4-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)-N,N-диметилацетамид получали так же, как описано в примере 0555-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,35 (1H, ушир.с), 8,84 (1H, ушир.с), 8,79 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,23 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,65 (1H, с), 7,44 (2H, д, J=8,7 Гц), 6,92 (2H, д, J=8,7 Гц), 4,66 (2H, с), 4,03 (3H, с), 3,10-2,94 (1H, м), 3,07 (3H, с), 2,96 (3H, с), 1,35 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 523.

[1672] <Пример 0778>

<0778-1>

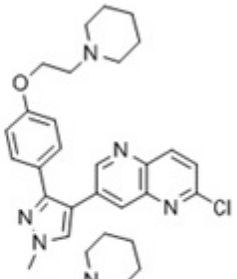
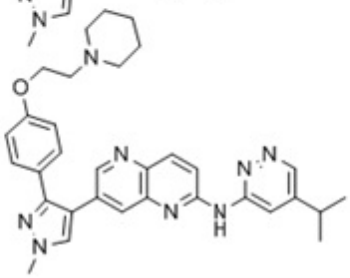


2,2 моль/л Раствор толуол диэтил азодикарбоксилата (0,195 мл) добавляли к смеси 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенола (50 мг), 2-(пиперидин-1-ил)этанола (0,056 мл), трифенилфосфина (112 мг) и тетрагидрофурана (3 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(2-(4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенокси)этил) пиперидин (70 мг).

MS m/z (M+H): 364.

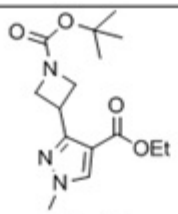
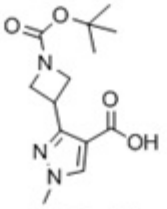
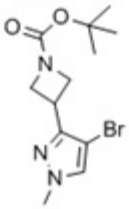
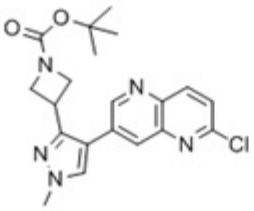
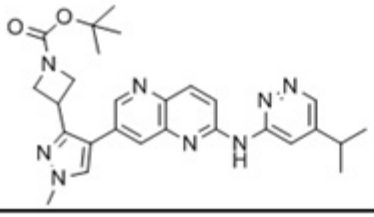
[1673] <0778-2 и 0778-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

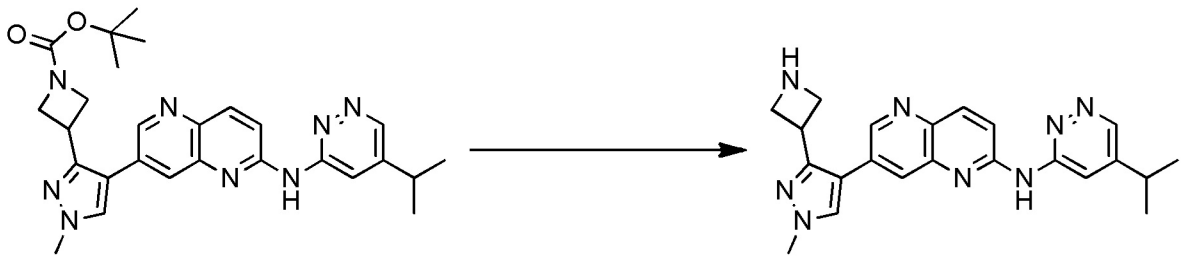
Пример No.			
778	0778-2		MSm/z(M+H):448.
	0778-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.23(1H,brs),8.84(1H,brs),8.78(1H,brs)8.66(1H,brs), 8.23(1H,d,J=9.3Hz),7.97(1H,brs),7.66(1H,s),7.63(1 H,d,J=9.3Hz),7.42(2H,d,J=9.0Hz),6.87(2H,d,J=9.0H z),4.15(2H,t,J=6.0Hz),4.03(3H,s),3.07-2.90 (1H,m),2.86(2H,brs),2.60(4H,brs),1.82-1.42 (6H,m),1.34(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):549.

[1674] <Пример 0779>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0115-1, 0110-1, 0110-2, 0478-3 и 0554-3.

Пример No.			
0779	0779-1		MSm/z(M+H):310.
	0779-2		MSm/z(M+H):282.
	0779-3		MSm/z(M+H):316.
	0779-4		MSm/z(M+H):400.
	0779-5		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.81(2H,brs),8.70(1H,brs),8.26(1H,d,J=8.7Hz),7.86(1H,d,J=2.1Hz),7.65(1H,s),7.52(1H,d,J=8.7Hz),4.76-4.58(1H,m),4.34-4.23(4H,m),3.99(3H,s),3.11-2.95(1H,m),1.43(9H,s),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):501.

[1675] <Пример 0780>



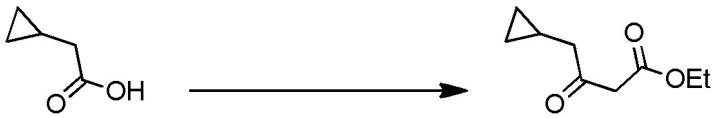
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к смеси трет-бутил 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил) азетидин-1-карбоксилата (3 мг) и воды (0,05 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-(азетидин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (1 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,86 (1H, ушир.с), 8,81 (1H, ушир.с), 8,71 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,26 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,89 (1H, ушир.с), 7,62 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,29-4,16 (1H, м), 4,11 (2H, т, J=7,2 Гц), 4,00 (3H, с), 3,91 (2H, т, J=7,2 Гц), 3,10-2,95 (1H, м), 1,41 (6H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 401.

[1676] <Пример 0781>

<0781-1>

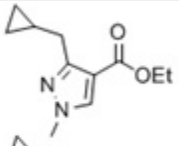
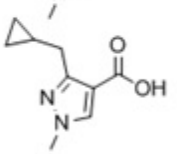
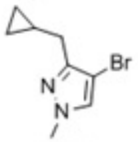
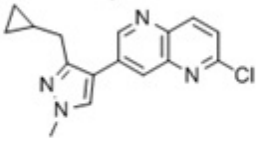
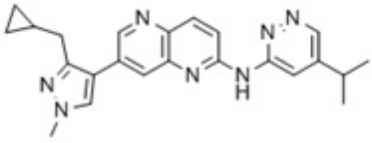


Карбонилдиимидазол (1,94 г) добавляли к смеси 2-циклопропилуксусной кислоты (0,93 мл), кислоты Мельдрума (2,16 г), N,N-диметилпиридин-4-амина (1,83 г) и дихлорметана (30 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем 1 моль/л хлористоводородную кислоту добавляли к реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этанол (20 мл) добавляли к полученному остатку, а затем перемешивали в течение 7 часов при кипячении с обратным холодильником. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, этил 4-циклопропил-3-оксобутаноат (528 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,20 (2H, кв.,J=7,2 Гц), 3,49 (2H, с), 2,42 (2H, д, J=6,6 Гц), 1,28 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,08-0,87 (1H, м), 0,64-0,51 (2H, м), 0,18-0,11 (2H, м).

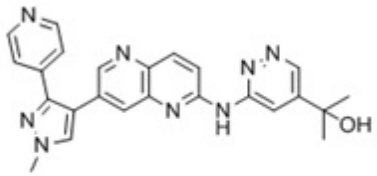
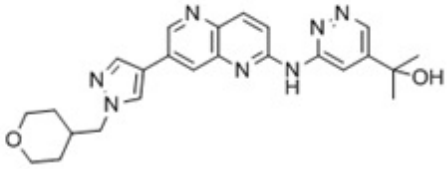
[1677] <0781-2-0781-6>

Пример 0115-1. Пример 0110-1, Пример 0110-2, Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0478-3 и 0554-3.

Пример No.		
0781-2		MSm/z(M+H):209.
0781-3		MSm/z(M+H):181.
0781-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 7.31(1H,s),3.84(3H,s),2.52(2H,d,J=6.6Hz),1.16-1.02(1H,m),0.52-0.44(2H,m),0.27-0.21(2H,m).
0781-5		MSm/z(M+H):299.
0781-6		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.89(1H,brs),8.84(1H,d,J=2.1Hz),8.80(1H,d,J=2.1Hz),8.26(1H,d,J=9.0Hz),8.11(1H,d,J=2.1Hz),7.62(1H,s),7.53(1H,d,J=9.0Hz),3.97(3H,s),3.11-2.95(1H,m),2.81(2H,d,J=6.6Hz),1.40(6H,d,J=6.6Hz),1.17-1.02(1H,m),0.52-0.44(2H,m),0.23-0.16(2H,m). MSm/z(M+H):400.

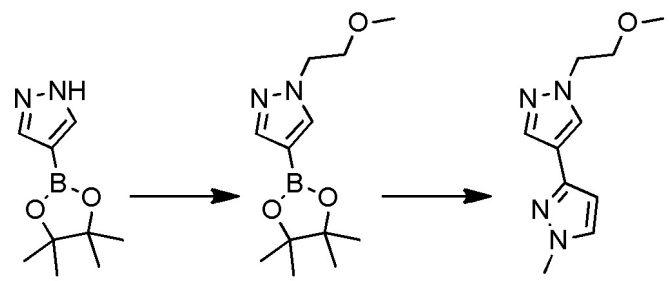
[1678] <Примеры 0782 и 0783>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0015-4.

Пример No.		
0782		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 8.93(2H,brs),8.63(1H,d,J=1.8Hz),8.51(2H,dd,J=4.8,1.8Hz),8.23(1H,d,J=9.3Hz),8.00(1H,d,J=1.8Hz),7.83(1H,s),7.59(1H,d,J=9.3Hz),7.50(2H,dd,J=4.8,1.8Hz),4.05(3H,s),1.57(6H,s). MSm/z(M+H):439.
0783		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 9.05(1H,brs),8.90(1H,brs),8.89(1H,d,J=2.1Hz),8.23(1H,d,J=2.1Hz),8.21(1H,d,J=9.3Hz),8.00(1H,s),7.99(1H,s),7.55(1H,d,J=9.3Hz),4.12(2H,d,J=7.2Hz),4.01(2H,dd,J=11.1,3.6Hz),3.43(2H,td,J=11.1,3.6Hz),2.32-2.15(1H,m),1.72-1.34(4H,m),1.66(6H,s). MSm/z(M+H):446.

[1679] <Пример 0784>

<0784-1>



Смесь 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (300 мг), 1-бром-2-метоксиэтана (0,252 мл), карбоната цезия (954 мг), ацетонитрила (4 мл) и 1,2-

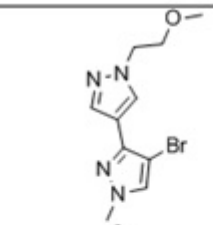
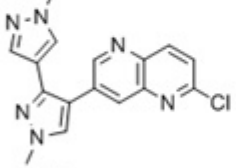
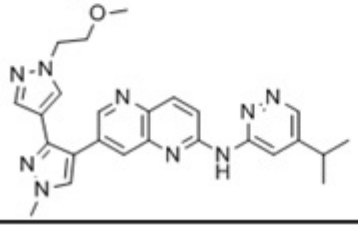
диметоксиэтана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нерастворимые вещества отфильтровывали. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (429 мг).

Смесь полученного 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (429 мг), 3-бром-1-метил-1H-пиразола (200 мг), карбоната натрия (323 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (43 мг), воды (1 мл) и 1,2-диметоксиэтана (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимые вещества отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 1'-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H,1'H-3,4'-бипиразол (198 мг).

MS m/z (M+H): 207.

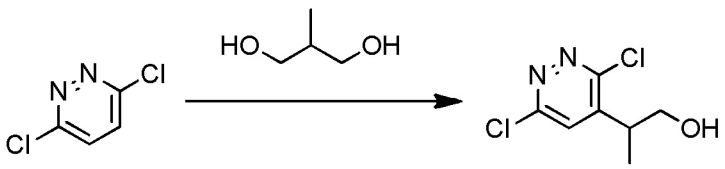
[1680] <0784-2-0784-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0555-2, 0478-3 и 0554-3.

Пример No.		
0784	0784-2	 MSm/z(M+H):285.
	0784-3	 MSm/z(M+H):369.
	0784-4	 ^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.83(1H,brs),8.78(1H,brs),8.76(1H,d,J=1.8Hz),8.26(1H,d,J=8.4Hz),8.06(1H,d,J=1.8Hz),7.64(1H,s),7.61(1H,d,J=8.4Hz),7.59(1H,s),7.57(1H,s),4.23(2H,t,J=5.4Hz),4.01(3H,s),3.69(2H,t,J=5.4Hz),3.24(3H,s),3.09-2.93(1H,m),1.37(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):470.

[1681] <Пример 0785>

<0785-1>



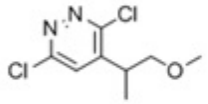
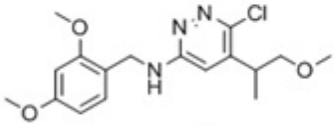
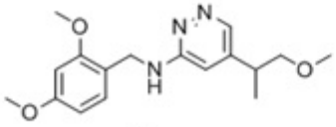
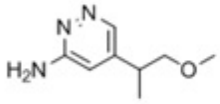
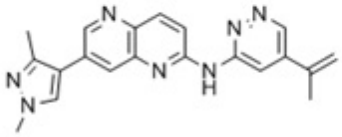
Пероксидосульфат калия (6,72 г) добавляли к смеси 3,6-дихлорпиридазина (2 г), трифторуксусной кислоты (1,22 мл), 2-метилпропан-1,3-диола (2,65 г), нитрата серебра (3,07 мг) и воды (14 мл) при 80°C, а затем перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Затем реакционную смесь охлаждали на льду, к ней добавляли карбонат натрия (10 г) и хлорид натрия (1 г), а затем перемешивали при комнатной

температуре в течение 30 минут. Нерастворимые вещества отфильтровывали, и к ним добавляли этилацетат. Органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)пропан-1-ол (1,93 г).

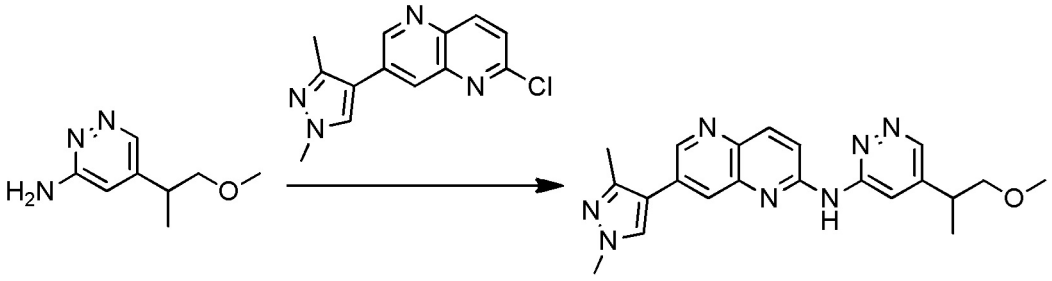
MS m/z (M+H): 207.

[1682] <0785-2-0785-6>

Пример 0562-1, пример 0559-2, следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0559-3, 0559-4, и 0554-3.

Пример No.		
0785-2		MSm/z(M+H):221.
0785-3		MSm/z(M+H):352.
0785-4		MSm/z(M+H):318.
0785-5		MSm/z(M+H):168.
0785-6		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 9.09(1H,brs),8.93(1H,brs),8.78(1H,d,J=1.8Hz),8.23(1H,d,J=9.3Hz),8.09(1H,brs),7.76(1H,s),7.52(1H,d,J=9.3Hz),5.89(1H,brs),5.51(1H,brs),3.95(3H,s),2.50(3H,s),2.28(3H,s). MSm/z(M+H):358.

[1683] <Пример 0786>

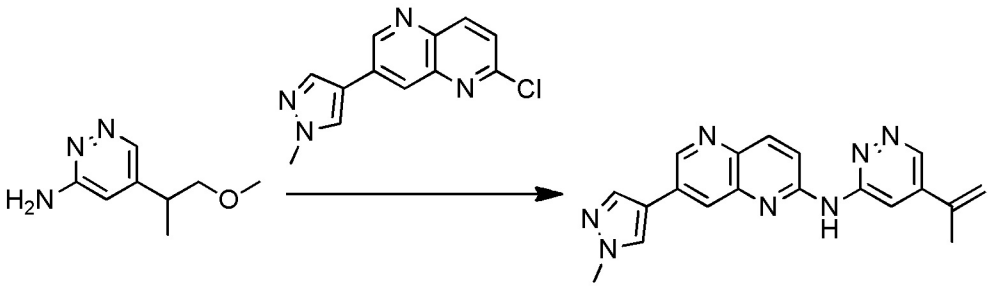


7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-(1-метоксипропан-2-ил)пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,83 (1H, ушир.с), 8,98 (1H, ушир.с), 8,84 (2H, ушир.с), 8,27 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,06 (1H, ушир.с), 7,79 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,64 (1H, с), 3,95 (3H, с), 3,61 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,37 (3H, с), 3,22-3,09 (1H, м), 2,51 (3H, с), 1,43 (3H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 390.

[1684] <Пример 0787>

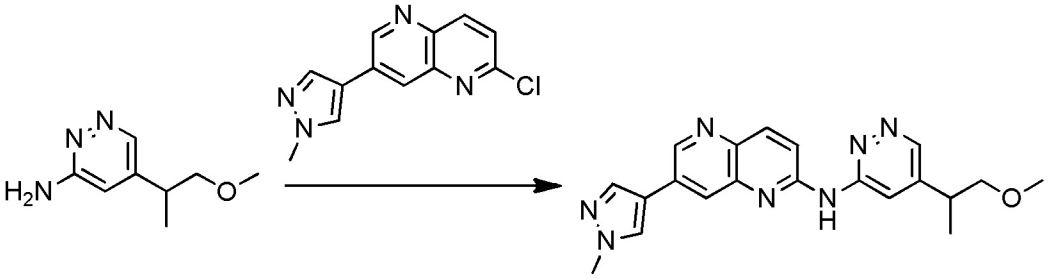


7-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-(проп-1-ен-2-ил)пиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР($CDCl_3$/CD_3OD=4/1): 9,04 (1H, ушир.с), 8,93 (1H, ушир.с), 8,88 (2H, ушир.с), 8,21 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,12 (1H, ушир.с), 7,95 (1H, ушир.с), 7,50 (1H, д, J=9,3 Гц), 5,83 (1H, ушир.с), 5,52 (1H, ушир.с), 4,03 (3H, с), 2,30 (3H, с).

MS m/z (M+H): 344.

[1685] <Пример 0788>



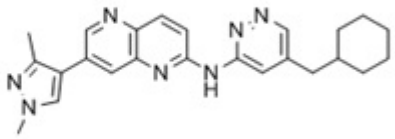
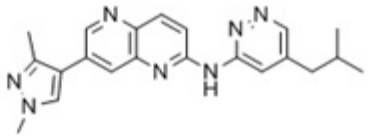
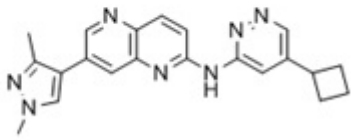
N-(5-(1-метоксипропан-2-ил)пиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,44 (1H, ушир.с), 8,97 (1H, ушир.с), 8,92 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,84 (1H, ушир.с), 8,25 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,10 (1H, ушир.с), 7,95 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,67 (1H, д, J= 9,3 Гц), 4,03 (3H, с), 3,62 (2H, д, J=6,6 Гц), 3,39 (3H, с), 3,25-3,11 (1H, м), 2,17 (3H, с), 1,44 (3H, д, J=7,2 Гц).

MS m/z (M+H): 376.

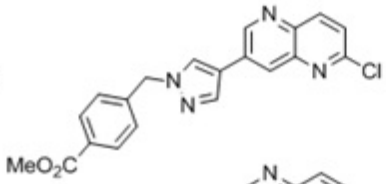
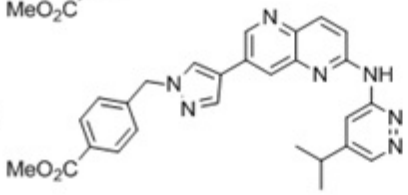
[1686] <Примеры 0789-0791>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0554-3.

Пример No.		
0789		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ : 8.78(1H,d,J=2.1Hz),8.76(1H,brs),8.62(1H,brs),8.21(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=2.1Hz),7.74(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),3.95(3H,s),2.61(2H,d,J=7.2Hz),2.50(3H,s),1.85-1.61(8H,m),1.35-1.00(3H,m). MSm/z(M+H):414.
0790		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.37(1H,brs),8.84(1H,d,J=1.8Hz),8.77(1H,brs),8.72(1H,brs),8.27(1H,d,J=9.3Hz),8.05(1H,brs),7.66(1H,d,J=9.3Hz),7.65(1H,s),3.95(3H,s),2.60(2H,d,J=7.2Hz),2.50(3H,s),2.15-2.00(1H,m),1.04(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):374.
0791		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1) δ :8.90(1H,brs),8.78(1H,d,J=1.8Hz),8.65(1H,brs),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.10(1H,d,J=1.8Hz),7.75(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),3.94(3H,s),3.75-3.56(1H,m),2.59-2.47(2H,m),2.50(3H,s),2.38-2.11(4H,m). MSm/z(M+H):372.

[1687] <Пример 0792>

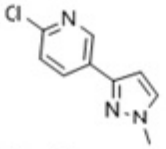
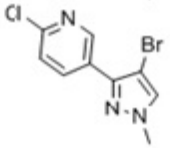
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0440-1 и 0015-4.

Пример No.		
0792-1		MSm/z(M+H):379.
0792		^{1}H-NMR(DMSO-d_6) δ : 10.70(1H,s),9.06(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),8.67(1H,s),8.26-8.22(3H,m),7.97(2H,d,J=4.3Hz),7.71(1H,d,J=9.2Hz),7.41(2H,d,J=8.6Hz),5.53(2H,s),3.84(3H,s),3.04-3.02(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):480.
0792-2		

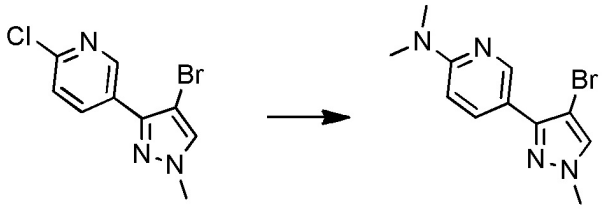
[1688] <Пример 0793>

<0793-1 и 0793-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-1 и 0451-2.

Пример No.		
0793-1		MSm/z(M+H):194.
0793		
0793-2		MSm/z(M+H):274.

[1689] <0793-3>

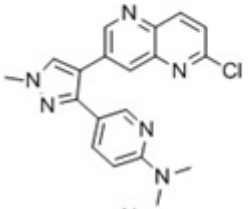
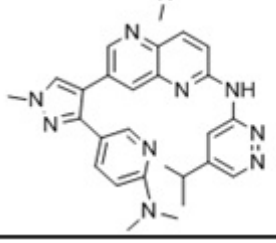


Смесь 5-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-хлорпиридина (288 мг), 1,4-диоксана (2 мл), и 50% водного раствора диметиламина (1,5 мл) перемешивали при 160°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 5-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-N,N-диметилпиридин-2-амин (81 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

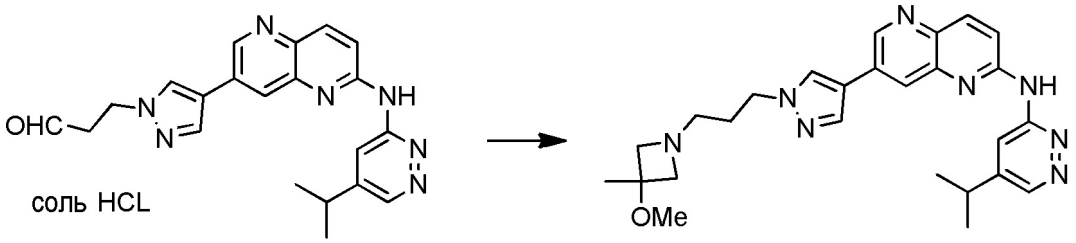
MS m/z (M+H): 281.

[1690] <0793-4 и 0793-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0421-1 и 0015-4.

Пример No.		
0793-4		MSm/z(M+H):365.
0793 0793-5		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 8.81-8.78(2H,m),8.70(1H,d,J=2.0Hz),8.27 (1H,d,J=2.6Hz),8.22(1H,d,J=9.2Hz),8.00(1H,d,J=1.3 Hz),7.65-7.60(2H,m),7.51(1H,brs),6.50 (1H,d,J=8.6Hz),4.03(3H,s),3.08(6H,s),3.03-2.93 (1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):466.

[1691] <Пример 0794>



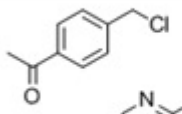
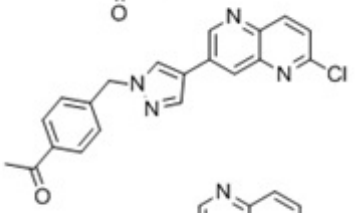
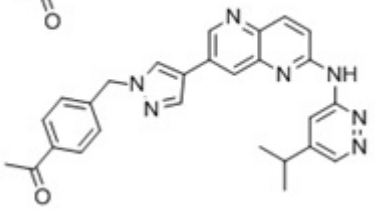
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-метокси-3-метилазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0426-2.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,82 (2H, м), 8,69 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,10 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,95 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,28 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,23-3,19(5H, м), 3,08-3,00 (3H, м), 2,52 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,99 (2H, т, J=6,9 Гц), 1,47 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

[1692] <Пример 0795>

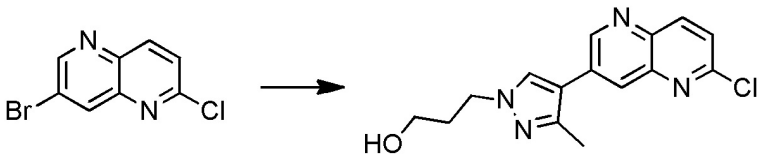
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0464-1, 0440-1 и 0411-3.

Пример No.		
0795-1		MSm/z(M+H):169.
0795-2		MSm/z(M+H):363.
0795-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.92(1H,s),8.81(1H,s),8.76(1H,s),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.10(1H,s),8.04(1H,s),7.98(3H,d,J=7.9Hz),7.89(1H,s),7.38(2H,d,J=7.9Hz),5.48(2H,s),3.06-3.03(1H,m),2.60(3H,s),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):464.

0795

[1693] <Пример 0796>

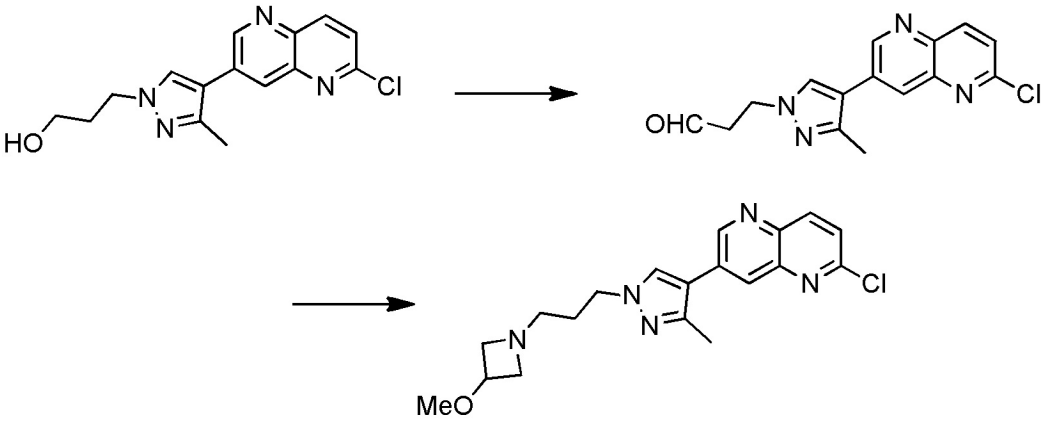
<0796-1>



3-(4-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол получали в виде коричневого твердого вещества так же, как описано в примере 0451-3.

MS m/z (M+H): 303.

[1694] <0796-2>



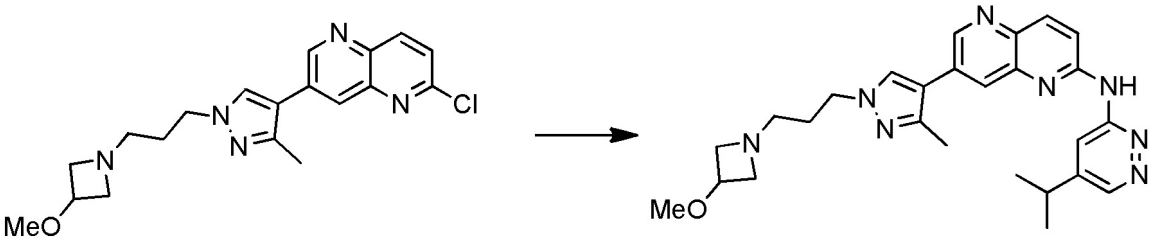
Раствор 3-(4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ола (36 мг) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли к смеси периодинана Десса Мартина (59 мг) и дихлорметана (1 мл) при комнатной температуре, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 7,5 часов. Этилацетат, насыщенный водный раствор карбоната натрия, и водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали

при пониженном давлении, получая, таким образом, бледно-коричневое твердое вещество (33 мг).

Смесь полученного бледно-коричневого твердого вещества (16 мг), гидрохлорида 3-метоксиазетидина (13 мг), триэтиламина (23 мкл) и дихлорметана (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут в атмосфере азота. Уксусную кислоту (0,1 мл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Натрий триацетоксиборгидрид (55 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (7,2 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 372.

[1695] <0796-3>



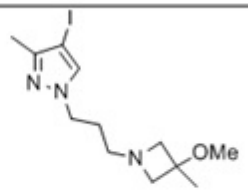
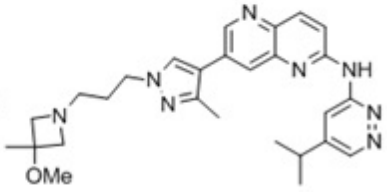
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(3-(3-метоксиазетидин-1-ил)пропил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-коричневого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,10 (1H, ушир.с), 8,89 (1H, с), 8,84-8,83 (2H, м), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,06 (1H, с), 7,68 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,19 (2H, т, J=6,9 Гц), 4,06-4,04 (1H, м), 3,64-3,61 (2H, м), 3,27 (3H, с), 3,05-3,03 (1H, м), 2,90 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,55-2,51(5H, м), 1,99-1,96 (2H, м), 1,41 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 473.

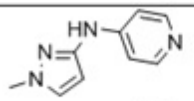
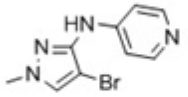
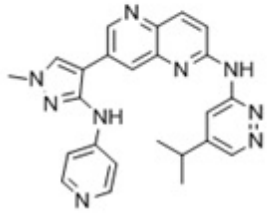
[1696] <Пример 0797>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0796-2 и 0421-1.

Пример No.		
0797-1		MSm/z(M+H):350.
0797		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.85(1H,d,J=2.0Hz),8.80-8.77(2H,m),8.32(1H,s), 8.26(1H,d,J=9.2Hz),8.07(1H,s),7.71(1H,s),7.47(1H,d ,J=9.2Hz),4.21(2H,t,J=6.6Hz),3.59-3.57(2H,m), 3.26-3.23(2H,m),3.20(3H,s),3.04-3.01(1H,m), 2.76(2H,t,J=7.3Hz),2.51(3H,s),2.08(2H,t,J=6.9Hz),1 .50(3H,s),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):487.
0797-2		

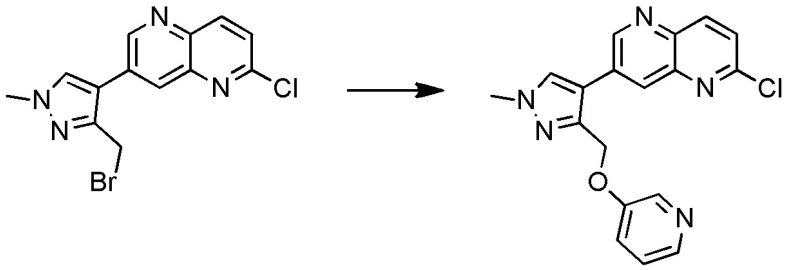
[1697] <Пример 0798>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0469-1, 0451-2 и 0421-1.

Пример No.		
0798-1		MSm/z(M+H):175.
0798-2		MSm/z(M+H):253.
0798		
0798-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.68(1H,s), 8.31-8.30(3H,m),8.23(1H,d,J=8.6Hz),8.09 (1H,s),7.72(1H,s),7.41(1H,d,J=9.2Hz),6.99-6.99 (1H,m),1.35(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):438.

[1698] <Пример 0799>

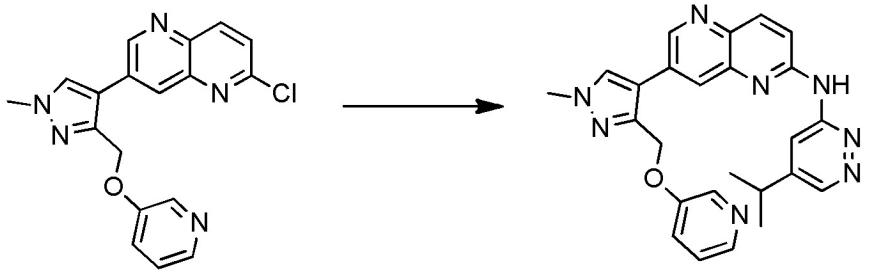
<0799-1>



Смесь 7-(3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридина (30 мг), пиридин-3-ола (9,8 мг), карбоната калия (39 мг) и ацетонитрила (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, и перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-метил-3-((пиридин-3-илокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (4,6 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 352.

[1699] <0799-2>

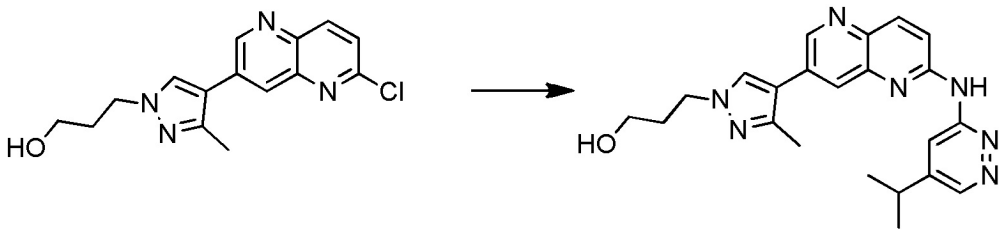


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-((пиридин-3-илокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,4 мг) получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, с), 8,78 (2H, с), 8,62 (1H, ушир.с), 8,48 (1H, д, J=3,3 Гц), 8,26-8,25 (3H, м), 7,75 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,44-7,40 (1H, м), 7,22-7,21 (1H, м), 5,24 (2H, с), 4,03 (3H, с), 2,96-2,87 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 453.

[1700] <Пример 0800>



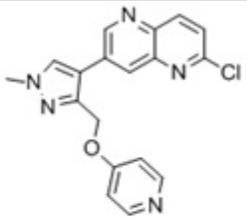
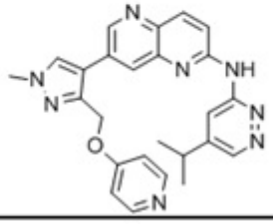
3-(4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-ол получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,81 (2H, с), 8,49-8,45 (1H, м), 8,26 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,07 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,33 (2H, т, J=6,3 Гц), 3,73 (2H, т, J=5,6 Гц), 3,04-3,02 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,17-2,09 (2H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 404.

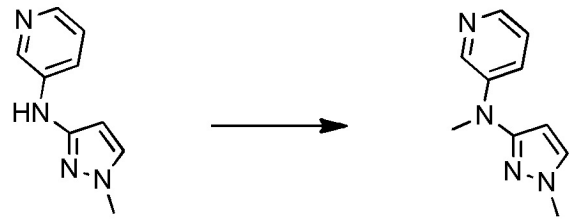
[1701] <Пример 0801>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и 0554-3.

Пример No.		
0801-1		MSm/z(M+H):352.
0801		
0801-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.75(1H,brs),8.82(2H,d,J=8.6Hz),8.68(1H,d,J=2.0Hz),8.29(1H,d,J=9.2Hz),7.88-7.85(2H,m),7.66(1H,s),7.33(2H,d,J=7.9Hz),6.31(2H,d,J=7.3Hz),5.05(2H,s),4.03(3H,s),3.09-2.99(1H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):453.

[1702] <Пример 0802>

<0802-1>



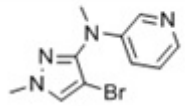
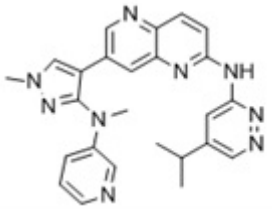
Раствор N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-амина в N,N-диметилформамиде (1,9 мл) охлаждали до температуры около 0°C до 5°C, и к ним добавляли 60% гидрид натрия (30 мг) в атмосфере азота, а затем перемешивали в течение 30 минут. Йодметан (43 мкл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, N-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин (88 мг) в виде желтого

маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 189.

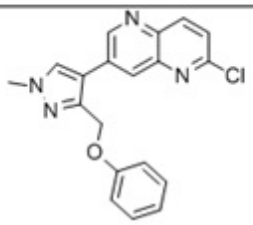
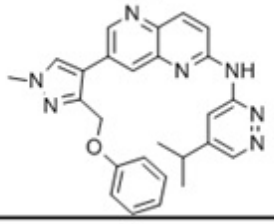
[1703] <0802-2 и 0802-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-2 и 0421-1.

Пример No.		
0802-2		MSm/z(M+H):267.
0802 0802-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.78(2H,s),8.19-8.17(2H,m), 8.03-8.01(2H,m),7.84(1H,s),7.52(1H,d,J=9.2Hz), 7.08-7.06(2H,m),3.99(3H,s),3.37(3H,s),2.99-2.97 (1H,m),1.35(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):452.

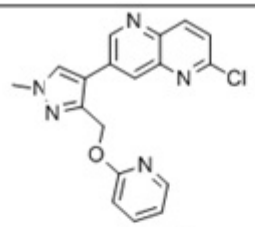
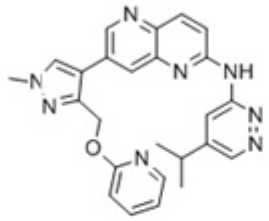
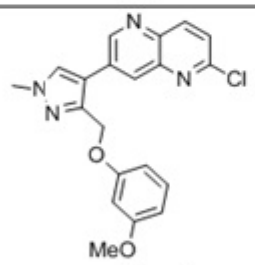
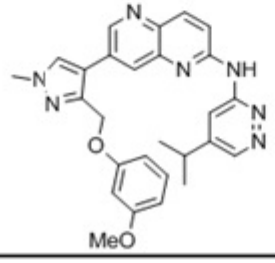
[1704] <Пример 0803>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и Пример 0015-4.

Пример No.		
0803-1		MSm/z(M+H):351.
0803 0803-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.92(1H,d,J=2.0Hz),8.78(2H,d,J=4.6Hz),8.61 (1H,brs),8.27-8.24(2H,m),7.74(1H,s),7.48 (1H,d,J=9.2Hz),7.31-7.28(2H,m),7.09 (2H,d,J=7.9Hz),6.97(1H,t,J=7.3Hz),5.19(2H,s),4.03(3H,s),2.88-2.86 (1H,m),1.30(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):452.

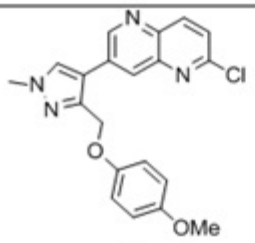
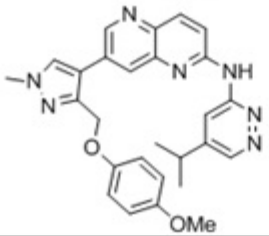
[1705] <Примеры 0804 и 0805>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и 0554-3.

Пример No.			
0804	0804-1		MSm/z(M+H):352.
	0804-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.47(1H,brs),8.93(1H,s)8.82(1H,s),8.74(1H,d,J=2.0Hz),8.25-8.22(2H,m),7.71(1H,d,J=9.2Hz), 7.67(1H,s),7.42-7.41(1H,m),6.53(1H,d,J=9.2Hz), 6.11(1H,t,J=6.3Hz),5.35(2H,s),3.98(3H,s),3.12-3.10(1H,m),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):453.
0805	0805-1		MSm/z(M+H):381.
	0805-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.15(1H,brs),8.91(1H,d,J=2.0Hz),8.82(2H,d,J=19.2Hz),8.25(2H,d,J=7.9Hz),7.74(1H,s),7.61-7.60(1H,m), 7.18(1H,t,J=8.3Hz),6.70-6.64(2H,m),6.53 (1H,dd,J=8.3,2.3Hz),5.17(2H,s),4.03(3H,s),3.76(3H,s),2.92-2.83(1H,m),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):482.

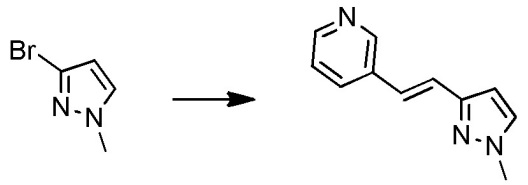
[1706] <Пример 0806>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и 0015-4.

Пример No.			
0806	0806-1		MSm/z(M+H):381.
	0806-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.18(1H,brs),8.92(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,s),8.78(1H,d,J=2.0Hz),8.30(1H,s),8.25(1H,d,J=8.6Hz),7.74(1H,s),7.61(1H,d,J=8.6Hz),7.03-7.01(2H,m),6.83-6.80(2H,m),5.13(2H,s),4.02(3H,s),3.76(3H,s),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):482.

[1707] <Пример 0807>

<0807-1>

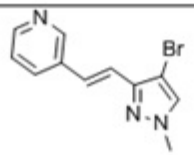
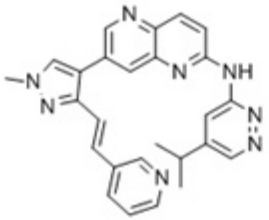


Смесь 3-бром-1-метил-1H-пиразола (100 мг), 3-винилпиридина (100 мкл), триэтиламина (173 мкл), ацетата палладия (II) (14 мг), три(о-толил)фосфина (76 мг) и N,N-диметилформамида (3,1 мл) перемешивали при 140°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, (E)-3-(2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил) винил)пиридин (18 мг) в виде светло-желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 186.

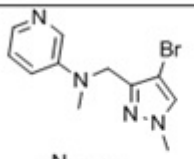
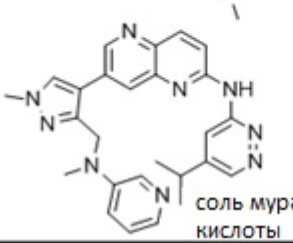
[1708] <0807-2 и 0807-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0451-2 и 0421-1.

Пример No.		
0807-2		MSm/z(M+H):264.
0807 0807-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.03(1H,brs),8.86-8.85(2H,m),8.80(1H,d,J=2.0Hz), 8.69(1H,d,J=2.0Hz),8.48(1H,dd,J=4.6,1.3Hz),8.30(1 H,d,J=9.2Hz),8.09(1H,d,J=2.0Hz),7.80(1H,d,J=7.9H z),7.65-7.61(2H,m),7.41(1H,d,J=16.5Hz),7.23- 7.18(2H,m),4.06(3H,s),3.02-2.89 (1H,m),1.30(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):449.

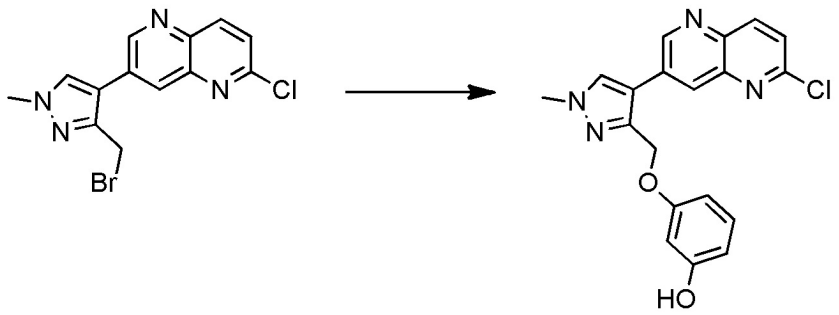
[1709] <Пример 0808>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и 0421-1.

Пример No.		
0808-1		MSm/z(M+H):281.
0808 0808-2	 соль муравьиной кислоты	^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.79(1H,s),8.71-8.69(2H,m),8.32(2H,s), 8.24(1H,t,J=4.6Hz),8.12-8.11(2H,m),8.00-7.97 (2H,m),7.71(1H,d,J=8.6Hz),7.58-7.47(1H,m), 5.91(2H,s),3.99(3H,s),3.07-3.03(1H,m), 1.38(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):466.

[1710] <Пример 0809>

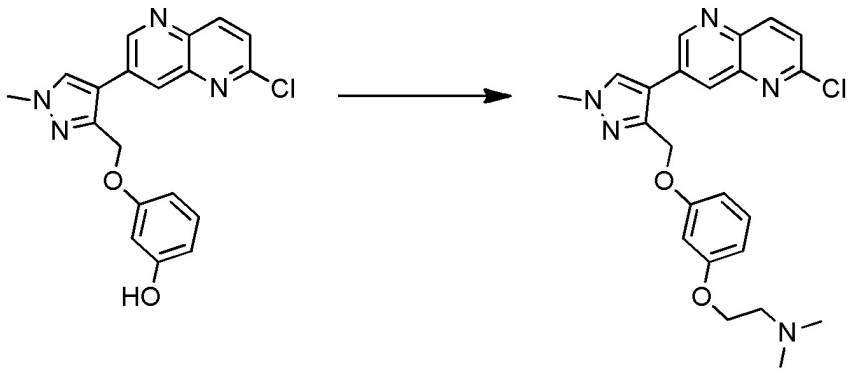
<0809-1>



3-((4-(6-Хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)фенол получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0799-1.

MS m/z (M+H): 367.

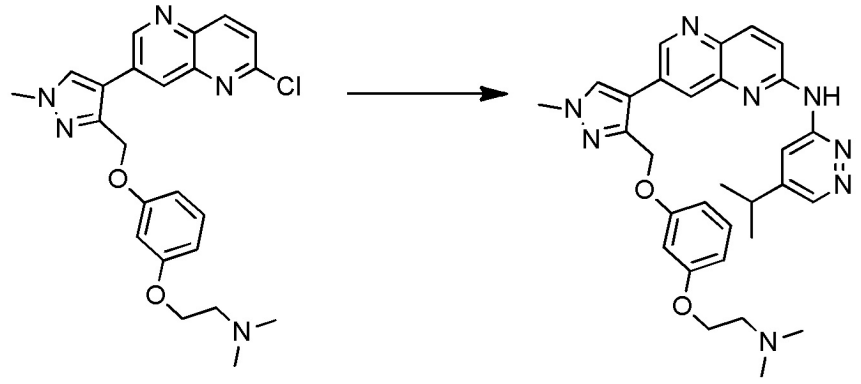
[1711] <0809-2>



Раствор 40% диэтил азодикарбоксилата/толуола (5,8 мкл) добавляли к смеси 3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)фенола (23 мг), трифенилфосфина (34 мг), 2-(диметиламино)этанола (9,6 мкл) и тетрагидрофурана (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Трифенилфосфин (35,1 мг) и раствор 40% диэтил азодикарбоксилата/толуола (5,8 мкл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Трифенилфосфин (66,9 мг) и раствор 40% диэтил азодикарбоксилата/толуола (11,6 мкл) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли воду, и полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-(3-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)фенокси)-N,N-диметилэтанамин (4,5 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 438.

[1712] <0809-3>



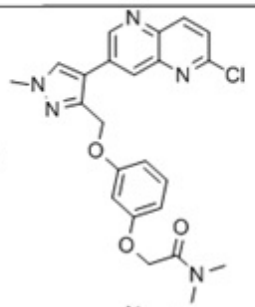
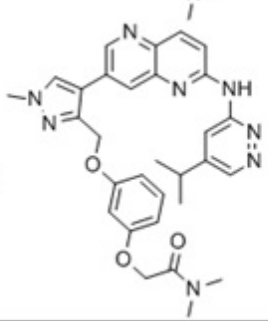
7-(3-((3-(2-(Диметиламино)этокси)фенокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,91 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,80 (1H, д, J=11,2 Гц), 8,26-8,23 (2H, м), 7,74 (1H, с), 7,61-7,58 (1H, м), 7,19-7,08 (1H, м), 6,68-6,66 (2H, м), 6,54-6,44 (2H, м), 5,15 (2H, с), 4,07-4,00(5H, м), 2,93-2,84 (1H, м), 2,74-2,70 (2H, м), 2,32 (6H, с), 1,31 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 539.

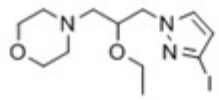
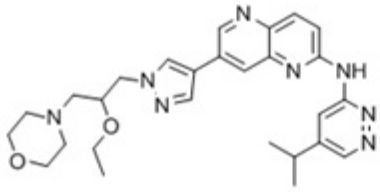
[1713] <Пример 0810>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и 0554-3.

Пример No.		
0810-1		MSm/z(M+H):452.
0810		
0810-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.91(1H,s),8.77(1H,s),8.70(1H,brs),8.26-8.23 (2H,m),7.73(1H,d,J=5.9Hz),7.59-7.56(1H,m), 7.18(2H,t,J=8.3Hz),6.73-6.71(2H,m),6.60-6.57 (1H,m),5.16(2H,s),4.65(2H,s),4.03(3H,s),3.06(3H,s), 2.97(3H,s),2.92-2.86(1H,m),1.31-1.23(6H,m). MSm/z(M+H):553.

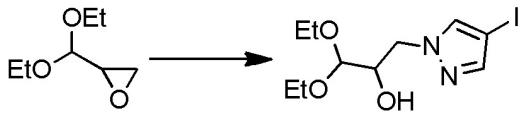
[1714] <Пример 0811>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0732-2 и 0385-7.

Пример No.		
0811-1		MSm/z(M+H):366.
0811		
0811-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.05(1H,brs),8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,s),8.81(1H,s),8.24(1H,d,J=8.9Hz),8.10(1H,s),7.97(2H,s),7.54(1H,d,J=8.9Hz),4.51(1H,dd,J=14.0,4.0Hz),4.19(1H,dd,J=14.0,7.6Hz),3.90-3.80(1H,m),3.73 (4H,t,J=4.6Hz),3.65-3.56(1H,m),3.39-3.31(1H,m), 3.09-3.02(1H,m),2.56-2.46(6H,m),1.41 (6H,d,J=7.2Hz),1.11(3H,t,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):503.

[1715] <Пример 0812>

<0812-1>

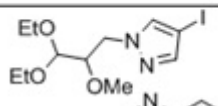
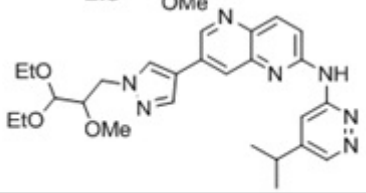


Карбонат цезия (424 мг), N,N-диметилформамид (2 мл) и 3-йод-1H-пиразол (233 мг) добавляли к 2-(диэтоксиметил)оксирану (146 мг), а затем перемешивали при 90°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли воду, и полученный продукт экстрагировали три раза этилацетатом. Органический слой, полученный таким образом, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 1,1-диэтокси-3-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ол (350 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

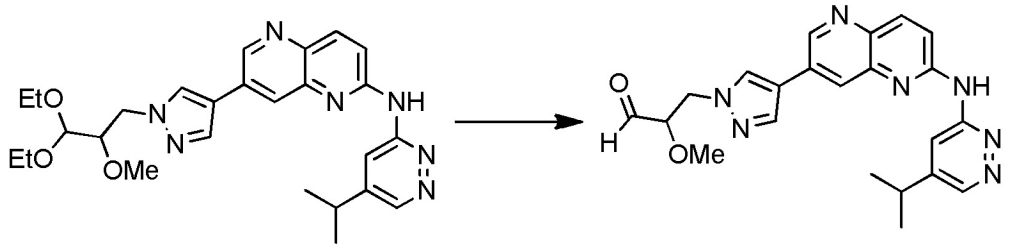
MS m/z (M+H): 341.

[1716] <0812-2 и 0812-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0725-1 и 0385-7.

Пример No.		
0812-2		MSm/z(M+H):355.
0812-3		MSm/z(M+H):492.

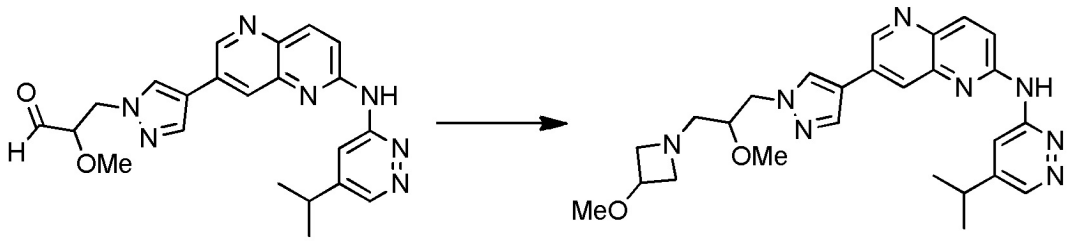
[1717] <0812-4>



1 моль/л Хлористоводородную кислоту (1 мл) добавляли к раствору 7-(1-(3,3-диэтокси-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (50 мг) в 1,4-диоксане (1 мл), а затем перемешивали при 70°C в течение 0,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 2-пропаноле (1 мл), к нему добавляли раствор этилацетат/хлороформ (1/1) (1 мл), и выпавшее твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, гидрохлорид 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксипропанал (50 мг).

MS m/z (M+H): 450. (метанол аддукт)

[1718] <0812-5>

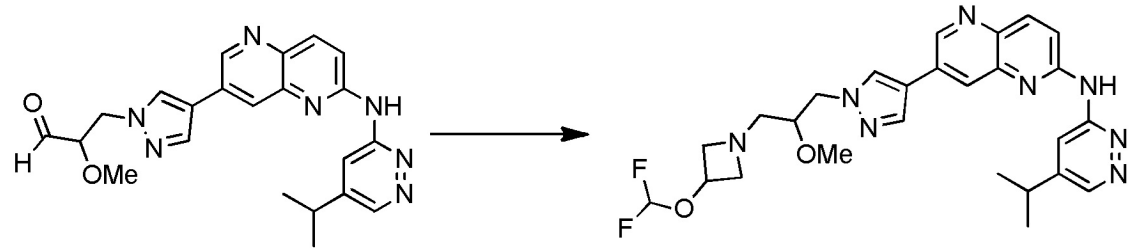


Гидрохлорид 3-метоксиазетидин (2 мг), триэтиламин (4 мкл), и триацетоксиборгидрид натрия (3 мг) добавляли к смеси гидрохлорида 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил) амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксипропанала (5 мг) и дихлорметана (0,5 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Триацетоксиборгидрид натрия (3 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. К реакционной смеси добавляли каплю воды, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил) -7-(1-(2-метокси-3-(3-метоксиазетидин-1-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,7 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,35 (1H, ушир.с), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,90 (1H, с), 8,82 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,11 (1H, с), 7,97 (1H, с), 7,93 (1H, с), 7,62 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,39 (1H, дд, J=13,9,4,0 Гц), 4,24-4,14 (1H, м), 4,11-4,03 (1H, м), 3,74-3,69 (2H, м), 3,66-3,60 (1H, м), 3,33 (3H, с), 3,27 (3H, с), 3,12-2,99 (3H, м), 2,69-2,54 (2H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 489.

[1719] <Пример 0813>

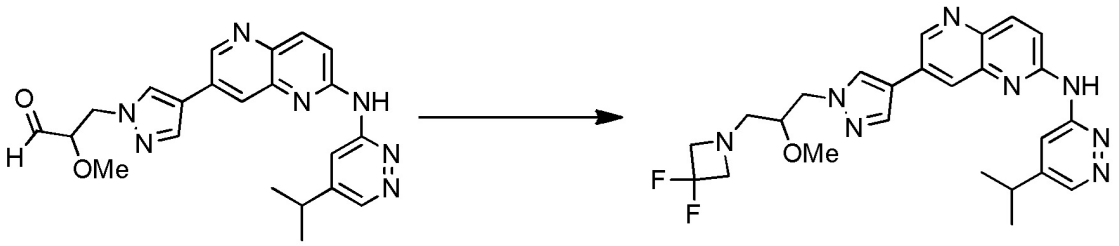


7-(1-(3-(3-(Дифторметокси)азетидин-1-ил)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0812-5.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,49 (1H, с), 8,95-8,89 (2H, м), 8,83 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,11 (1H, д, J=1,3 Гц), 7,97 (1H, с), 7,92 (1H, с), 7,66 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,18 (1H, т, J=73,7 Гц), 4,83-4,75 (1H, м), 4,38 (1H, дд, J=14,2,4,3 Гц), 4,22 (1H, дд, J=14,2,7,3 Гц), 3,80-3,73 (2H, м), 3,66-3,59 (1H, м), 3,33 (3H, с), 3,15 (2H, т, J=7,3 Гц), 3,09-3,04 (1H, м), 2,70-2,53 (2H, м), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 525.

[1720] <Пример 0814>

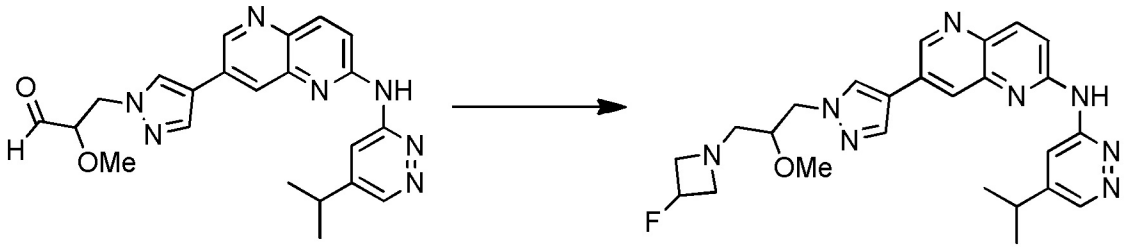


Гидрохлорид 3,3-дифторазетидин (4 мг), метанол (450 мкл), уксусную кислоту (50 мкл), и 2-пиколин боран (3 мг) добавляли к гидрохлориду 3-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метоксипропаналу (5 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,2 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,40 (1H, с), 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,90 (1H, с), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,98 (1H, с), 7,92 (1H, с), 7,65 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,39 (1H, дд, J=14,2,4,6 Гц), 4,26 (1H, дд, J=14,2,6,6 Гц), 3,72-3,63(5H, м), 3,34 (3H, с), 3,12-3,02 (1H, м), 2,78 (1H, дд, J=12,9,4,6 Гц), 2,65-2,58 (1H, м), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 495.

[1721] <Пример 0815>



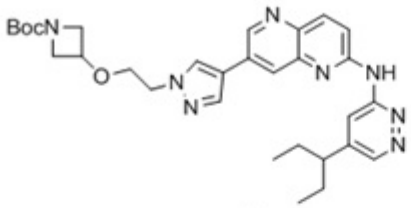
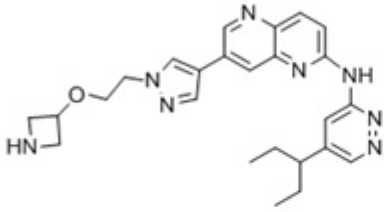
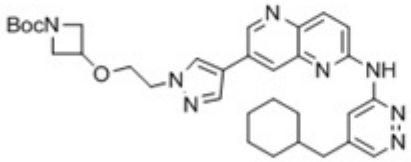
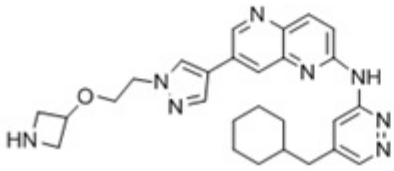
7-(1-(3-(3-Фторазетидин-1-ил)-2-метоксипропил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0814.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,94 (1H, с), 8,84-8,80 (3H, м), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, с), 7,98 (1H, с), 7,93 (1H, с), 7,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 5,14 (1H, дт, J=57,2,5,1 Гц), 4,39 (1H, дд, J=14,2,4,0 Гц), 4,22 (1H, дд, J=14,2,6,9 Гц), 3,80-3,71 (2H, м), 3,67-3,60 (1H, м), 3,34 (3H, с), 3,31-3,18 (2H, м), 3,09-3,00 (1H, м), 2,72-2,54 (2H, м), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

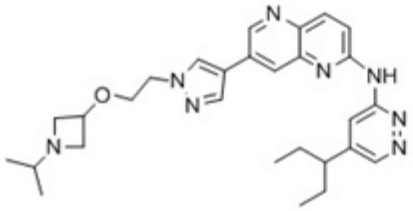
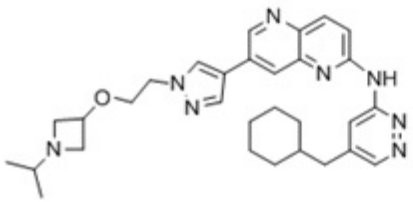
MS m/z (M+H): 477.

[1722] <Примеры 0816 и 0817>

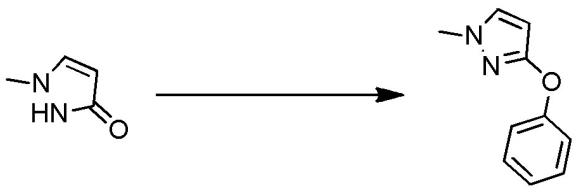
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0485-2 и 0740.

Пример No.		
0816	0816-1 	MSm/z(M+H):559.
	0816-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.06(1H,brs),8.94(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,s),8.74(1H,s),8.25(1H,d,J=8.9Hz),8.09(1H,d,J=2.0Hz),7.98(1H,s),7.96(1H,s),7.60(1H,d,J=8.9Hz),4.39(2H,t,J=5.1Hz),4.35-4.28(1H,m),3.80(2H,t,J=5.1Hz),3.70-3.64(2H,m),3.55(2H,t,J=7.6Hz),2.57-2.48(1H,m),1.92-1.68(4H,m),0.93(6H,t,J=7.6Hz). MSm/z(M+H):459.
0817	0817-1 	MSm/z(M+H):585.
	0817-2 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.94(1H,d,J=2.0Hz),8.86(1H,brs),8.71(1H,s),8.70(1H,s),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.13(1H,d,J=2.0Hz),7.98(1H,s),7.96(1H,s),7.53(1H,d,J=9.2Hz),4.40-4.28(3H,m),3.80(2H,t,J=5.0Hz),3.67(2H,t,J=7.9Hz),3.58-3.50(2H,m),2.62(2H,d,J=6.6Hz),1.83-1.67(7H,m),1.32-1.05(5H,m). MSm/z(M+H):485.

[1723] <Примеры 0818 и 0819>
Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0741.

Пример No.		
0818		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,brs),8.75(1H,s),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.09(1H,d,J=2.0Hz),7.98(1H,s),7.94(1H,s),7.67(1H,brs),4.38(2H,t,J=5.3Hz),4.11-4.02(1H,m),3.80(2H,t,J=5.3Hz),3.59-3.52(2H,m),2.86-2.80(2H,m),2.57-2.48(1H,m),2.31-2.22(1H,m),1.92-1.70(4H,m),0.96-0.89(12H,m). MSm/z(M+H):501.
0819		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,brs),8.74(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.13(1H,d,J=2.0Hz),7.98(1H,s),7.95(1H,s),7.74(1H,brs),4.38(2H,t,J=5.3Hz),4.11-4.03(1H,m),3.80(2H,t,J=5.3Hz),3.58-3.52(2H,m),2.85-2.79(2H,m),2.64(2H,d,J=6.6Hz),2.30-2.21(1H,m),1.85-1.74(6H,m),1.32-1.05(5H,m),0.90(6H,d,J=5.9Hz). MSm/z(M+H):527.

[1724] <Пример 0820>
<0820-1>

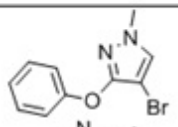
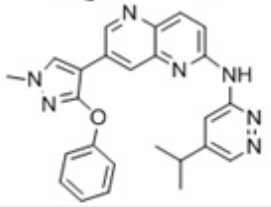


Метиленхлорид (10 мл), фенилбороновую кислоту (300 мг), триэтиламин (220 мкл), пиридин (254 мкл), ацетат меди(II) (445 мг) и молекулярное сито 4A (300 мг) добавляли к 1-метил-1H-пиразол-3(2H)-ону (160 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, полученный продукт экстрагировали три раза метиленхлоридом, органический слой, полученный таким образом, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 1-метил-3-фенокси-1H-пиразол (27 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 175.

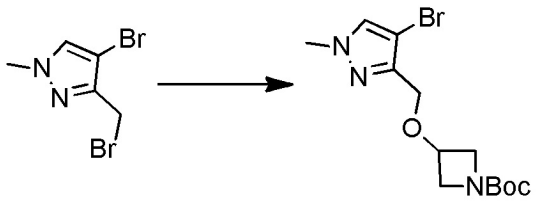
[1725] <0820-2 и 0820-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-2 и 0385-7.

Пример No.		
0820-2		MSm/z(M+H):253.
0820-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.00(1H,s),8.81(1H,s),8.77(1H,s),8.35(1H,s),8.20(1H,d,J=8.6Hz),7.80(1H,s),7.36-7.30(2H,m),7.22-7.19(3H,m),7.12-7.06(2H,m),3.92(3H,s),3.05-2.95(1H,m),1.36(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):438.

[1726] <Пример 0821>

<0821-1>

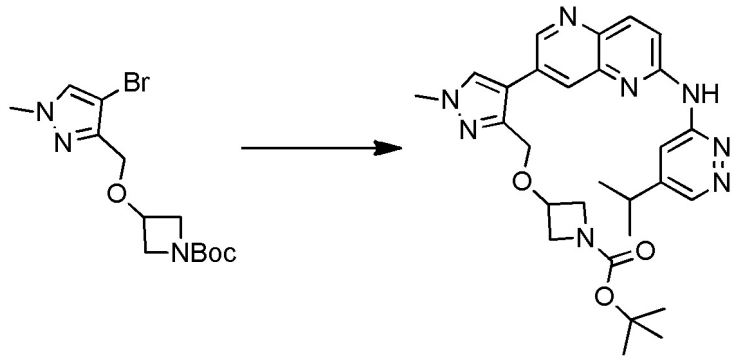


60% Гидрид натрия (83 мг) добавляли к раствору трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (286 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали в течение 0,5 часов. 4-Бром-3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол (350 мг) добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и перемешивали при 50°C в течение 1,5 часов. К ней дополнительно добавляли, N,N-диметилформамид (5 мл), а затем перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли 20% водный раствор лимонной кислоты, полученный продукт экстрагировали три раза этилацетатом, органический слой, полученный таким образом, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при

пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-ацетон), получая, таким образом, трет-бутил 3-((4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)азетидин-1-карбоксилат (530 мг).

MS m/z (M+H): 346.

[1727] <0821-2>

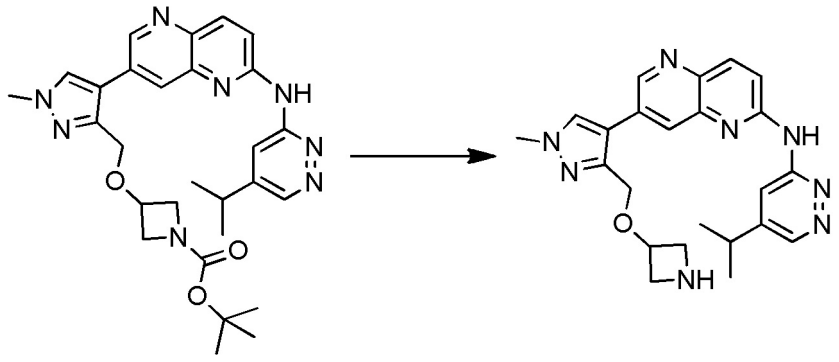


Трет-бутил 3-((4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)азетидин-1-карбоксилат получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0385-7.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,50 (1H, ушир.с), 8,90 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,80 (2H, ушир.с), 8,33 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,84 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,73 (1H, с), 4,60 (2H, с), 4,51-4,42 (1H, м), 4,14-4,05 (2H, м), 4,00 (3H, с), 3,92 (2H, дд, J=9,6,4,3 Гц), 3,07-2,98 (1H, м), 1,42 (9H, с), 1,41 (6H, д, J=6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 531.

[1728] <Пример 0822>

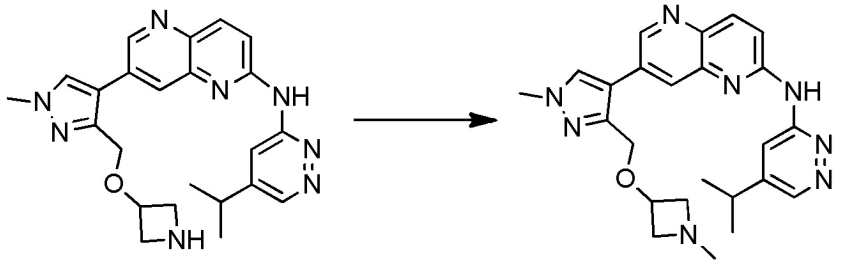


7-(3-((Азетидин-3-илокси)метил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0740.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,00 (1H, с), 8,93 (1H, с), 8,83 (1H, с), 8,30-8,25 (2H, м), 7,89 (1H, ушир.с), 7,71 (1H, с), 4,57 (2H, с), 4,57-4,51 (1H, м), 3,99 (3H, с), 3,68 (4H, д, J=6,0 Гц), 3,09-3,00 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=7,9 Гц).

MS m/z (M+H): 431.

[1729] <Пример 0823>



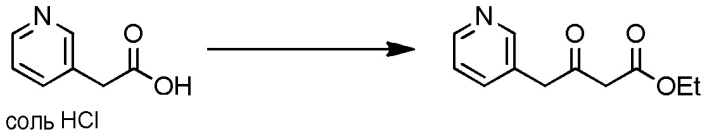
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(((1-метилазетидин-3-ил)окси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0741.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,73 (1H, ушир.с), 8,96 (1H, с), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,26 (1H, с), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,70 (1H, с), 4,56 (2H, с), 4,34-4,26 (1H, м), 4,00 (3H, с), 3,66 (2H, дд, J=7,9,6,6 Гц), 3,09-3,00 (1H, м), 2,94 (2H, дд, J=8,3,6,6 Гц), 2,32 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

[1730] <Пример 0824>

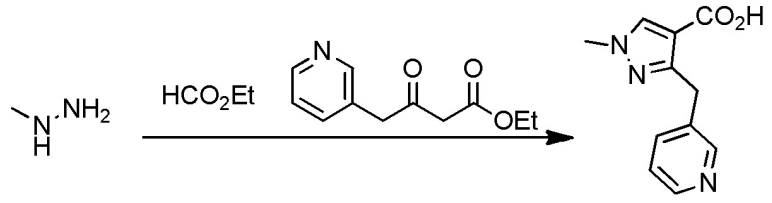
<0824-1>



Метиленхлорид (50 мл), триэтиламин (2,09 мл) и 1,1'-карбонилдиимидазол (2,43 г) добавляли к гидрохлориду 2-(пиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,73 г), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Метилен хлоридовый раствор (50 мл) кислоты Мельдрума (1,73 г) и пиридин (1,63 мл) добавляли к реакционной смеси при охлаждении на льду, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, полученный продукт экстрагировали два раза метиленхлоридом, и органический слой, полученный таким образом, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этанол (100 мл) добавляли к полученному остатку, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 дней. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, этил 3-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутаноат (480 мг) в виде желтого маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 208.

[1731] <0824-2>

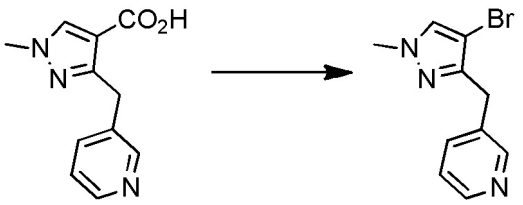


Этилформиат (317 мкл) добавляли к раствору метилгидразина (135 мкл) в этаноле

(1 мл), затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов с перемешиванием. Этил 3-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутаноат (480 мг) добавляли к реакционной смеси, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 часов с перемешиванием. Дополнительно к ней добавляли, 20% раствор этоксид-этанола натрия (1 мл), затем нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов с перемешиванием. К реакционной смеси добавляли 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, раствор 4 моль/л хлористый водород/1,4-диоксан (2 мл) и этанол (2 мл) добавляли к полученному остатку, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Этанол (2 мл) добавляли к полученному остатку, и выпавшее твердое вещество собирали фильтрацией, получая, таким образом, 1-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (220 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 218.

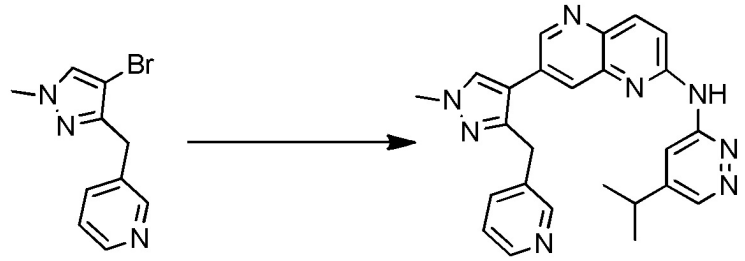
[1732] <0824-3>



Гидрокарбонат натрия (252 мг), N,N-диметилформамид (3 мл), и N-бромсукцинимид (178 мг) добавляли к 1-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоте (220 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия добавляли к реакционной смеси, полученный продукт экстрагировали три раза этилацетатом, органический слой, полученный таким образом, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3-((4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)пиридин (100 мг) в виде коричневого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 252.

[1733] <0824-4>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0385-7.

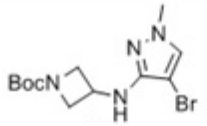
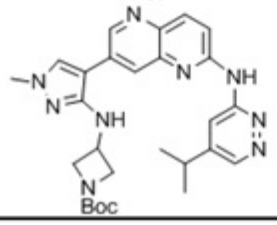
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,81 (2H, ушир.с), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,50 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,42

(1H, д, J=5,3 Гц), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,94 (1H, с), 7,68-7,61 (2H, м), 7,53 (1H, д, J=7,3 Гц), 7,19-7,14 (1H, м), 4,21 (2H, с), 4,00 (3H, с), 3,06-2,98 (1H, м), 1,37 (6H, д, J=7,3 Гц).

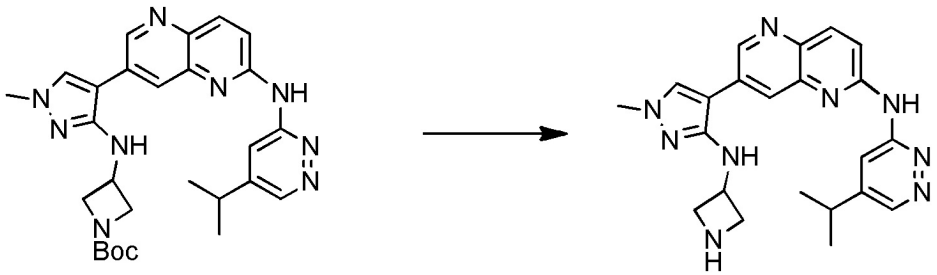
MS m/z (M+H): 437.

[1734] <Пример 0825>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0814 и 0385-7.

Пример No.		
0825-1		MSm/z(M+H):331.
0825 0825-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.52(1H,brs),8.93(1H,brs),8.84(1H,s),8.77(1H,s),8.24(1H,d,J=8.2Hz),8.11(1H,s),7.69(1H,d,J=8.2Hz),7.52(1H,s),4.50-4.44(1H,m),4.32(2H,t,J=7.9Hz),4.19-4.10(1H,m),3.83(3H,s),3.82-3.76(2H,m),3.07-2.97(1H,m),1.43(9H,s),1.41(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):516.

[1735] <Пример 0826>

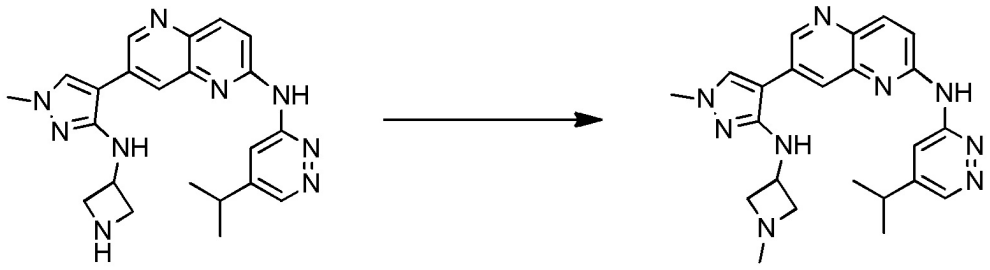


7-(3-(Азетидин-3-иламино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0740.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,25 (1H, ушир.с), 8,88 (1H, с), 8,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,61 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,50 (1H, с), 4,69-4,60 (1H, м), 4,36 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,03 (2H, т, J=8,3 Гц), 3,83 (3H, с), 3,58 (2H, т, J=7,6 Гц), 3,04-2,95 (1H, м), 1,38 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 416.

[1736] <Пример 0827>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-((1-метилазетидин-3-ил)амино)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0741.

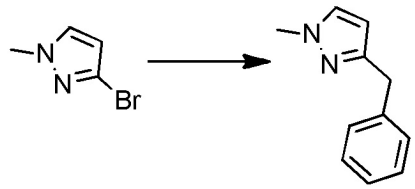
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,91 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,81 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,24 (1H,

д, J=9,2 Гц), 8,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,61 (1H, ушир.с), 7,49 (1H, с), 4,38-4,31 (1H, м), 3,83 (3H, с), 3,80-3,75 (2H, м), 3,64 (1H, т, J=4,3 Гц), 3,09-2,96 (3H, м), 2,36 (3H, с), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 430.

[1737] <Пример 0828>

<0828-1>

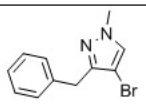
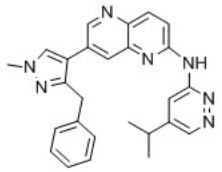


Дихлорид (1,3-Диизопропилимидазол-2-илиден) (3-хлорпиридил)палладия (II) (34 мг), тетрагидрофуран (5 мл) и раствор 0,9 моль/л бензил бромид-тетрагидрофурана (1,7 мл) добавляли к 3-бром-1-метил-1H-пиразолу (80 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Воду добавляли в жидкую реакционную смесь, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3-бензил-1-метил-1H-пиразол (41 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 173.

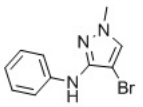
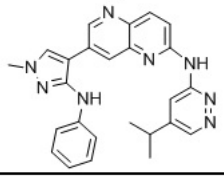
[1738] <0828-2 и 0828-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-2 и 0385-7

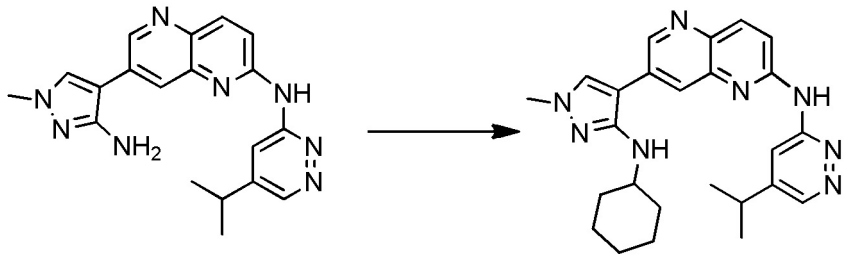
Пример No		
0828-2		MSm/z(M+H):253.
0828 0828-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.01(1H,brs),8.80(2H,s),8.74(1H,d,J=2.0Hz),8.23(1H,d,J=8.9Hz),7.97(1H,s),7.66(1H,s),7.56(1H,d,J=8.9Hz),7.25-7.21(4H,m),7.19-7.13(1H,m),4.21(2H,s),4.00(3H,s),3.04-2.95(1H,m),1.37(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):436.

[1739] <Пример 0829>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0485-2 и 0385-7.

Пример No		
0829-1		MSm/z(M+H):252.
0829 0829-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.08(1H,brs),8.89(1H,d,J=2.0Hz),8.83(1H,s),8.79(1H,s),8.22(1H,d,J=9.2Hz),8.15(1H,s),7.68(1H,s),7.56(1H,d,J=9.2Hz),7.20(2H,d,J=7.3Hz),7.12(2H,d,J=7.3Hz),6.84(1H,dd,J=7.3,7.3Hz),5.94(1H,s),3.95(3H,s),3.04-2.94(1H,m),1.36(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):437.

[1740] <Пример 0830>



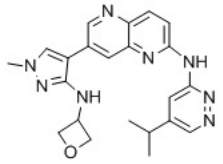
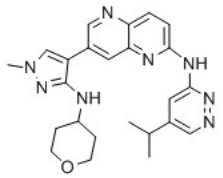
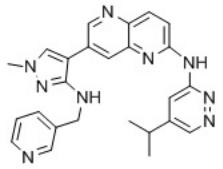
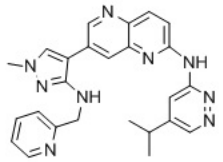
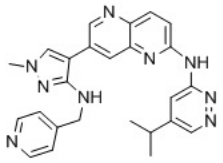
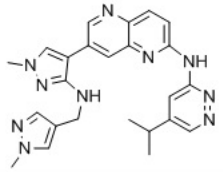
Циклогексанон (2,1 мкл), метанол (0,5 мл), уксусную кислоту (50 мкл) и 2-пиколин боран (3,2 мг) добавляли к 7-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амину (3,6 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(3-(циклогексиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (3,1 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, с), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,80 (1H, с), 8,23 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,12 (1H, с), 7,52-7,46 (2H, м), 3,84 (3H, с), 3,68-3,62 (1H, м), 3,58-3,48 (1H, м), 3,07-2,98 (1H, м), 2,14 (2H, д, J=13,2 Гц), 1,78-1,70 (4H, м), 1,41 (6H, д, J=6,6 Гц), 1,27-1,15 (4H, м).

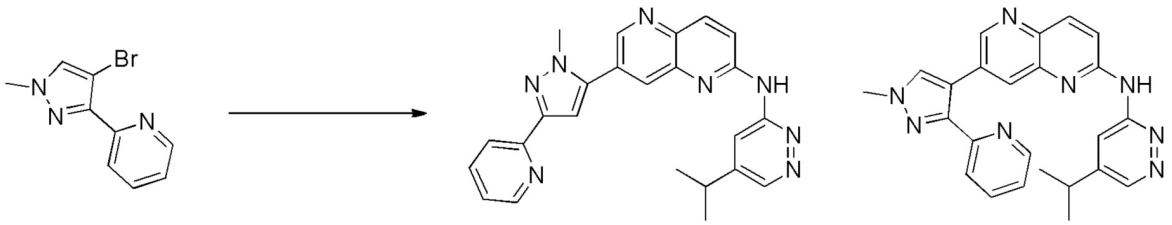
MS m/z (M+H): 443.

[1741] <Примеры 0831-0836>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0830.

Пример No		
0831		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.81(2H,brs),8.67(1H,brs),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.13(1H,s),7.54-7.48(2H,m), 5.03(2H,t,J=6.9Hz),4.93-4.83(1H,m),4.57 (2H,t,J=6.3Hz),4.24(1H,d,J=7.9Hz),3.82(3H,s),3.08-2.98(1H,m),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):417.
0832		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.26(1H,brs),8.94(1H,brs),8.85(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.11(1H,d,J=2.0Hz),7.61(1H,d,J=9.2Hz),7.49(1H,s),4.03-3.96(2H,m),3.84 (3H,s),3.81-3.63(2H,m),3.60-3.50(2H,m),3.08-2.99 (1H,m),2.14(2H,d,J=11.2Hz),1.54-1.46(2H,m), 1.41(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):445.
0833		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.36(1H,brs),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.77(2H,brs),8.67(1H,d,J=2.0Hz),8.52(1H,d,J=4.6Hz),8.23(1H,d,J=9.2Hz),8.08(1H,d,J=2.0Hz),7.78(1H,d,J=7.9Hz),7.66(1H,d,J=9.2Hz),7.53(1H,s),7.29-7.24(1H,m),4.53 (2H,d,J=5.6Hz),4.12(1H,t,J=5.6Hz),3.85(3H,s),3.05-2.96(1H,m),1.37(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):452.
0834		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.52(1H,brs),8.92(2H,brs),8.78(1H,brs),8.54(1H,d,J=4.6Hz),8.25(1H,d,J=8.2Hz),8.19(1H,s),7.70-7.62 (2H,m),7.53(1H,s),7.38(1H,d,J=8.2Hz),7.17(1H,dd,J=5.9,4.6Hz),5.19(1H,brs),4.65(2H,d,J=4.0Hz),3.86(3H,s),3.04-2.94(1H,m),1.33(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):452.
0835		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ:8.89(1H,d,J=1.3Hz),8.77(2H,brs),8.55(2H,brs),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.12(1H,s),7.74(1H,d,J=8.6Hz),7.53(1H,s),7.36(2H,d,J=4.6Hz),4.55(2H,d,J=6.1Hz),4.23(1H,t,J=6.1Hz),3.83(3H,s),3.06-2.97(1H,m), 1.38(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):452.
0836		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ: 9.12(1H,d,J=1.3Hz),9.00(1H,brs),8.86(1H,s),8.81(1H,s),8.29(1H,s),8.24(1H,d,J=8.6Hz),7.59(1H,d,J=8.6Hz),7.58(1H,s),7.31(1H,s),7.21(1H,s),4.04(3H,s),3.86(2H,s),3.81(3H,s),3.09-3.00(1H,m), 1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):455.

[1742] <Примеры 0837 и 0838>



К смеси 2-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридина (100 мг) и тетрагидрофурана (2 мл) при -78°C добавляли 2,6 моль/л н-бутиллитий (0,24 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. К ней добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,17 мл), а затем перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Затем водный раствор хлорида аммония и этилацетат добавляли к реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения, последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении, получая, таким образом, коричневое масляное вещество (128 мг).

Смесь коричневого масляного вещества (33 мг), 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (20 мг), карбоната натрия (18 мг), бис(ди-трет-бутил (4-

диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (4 мг), воды (0,1 мл) и 1,4-диоксана (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 7 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (1 мг) в виде желтого твердого вещества и N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (7 мг) в виде желтого твердого вещества.

[1743] <Пример 0837>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,80 (1H, с), 9,00-8,96 (1H, м), 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,85 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,70-8,65 (1H, м), 8,33 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,21 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,01 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,82 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,80-7,75 (1H, м), 7,26-7,22 (1H, м), 7,17 (1H, с), 4,09 (3H, с), 3,10-3,01 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 423.

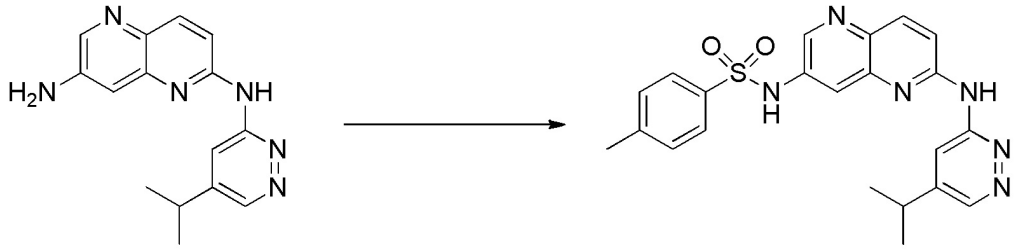
[1744] <Пример 0838>

N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,94 (1H, с), 8,97-8,94 (1H, м), 8,82-8,79 (1H, м), 8,76 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,61-8,56 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,72-7,65 (1H, м), 7,70 (1H, с), 7,67-7,65 (1H, м), 7,24-7,18 (1H, м), 4,08 (3H, с), 3,04-2,95 (1H, м), 1,36 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 423.

[1745] <Пример 0839>



Смесь N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамина (5 мг), паратолуолсульфонилхлорида (7 мг), пиридина (4 мкл) и дихлорметана (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-4-метилбензол сульфонамид (8 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,28 (1H, с), 8,94-8,90 (1H, м), 8,82 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,53 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,15 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,77 (2H, д, J=7,9 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,26-7,23 (1H, м), 7,25 (2H, д, J=7,9 Гц), 3,12-3,03 (1H, м), 2,37 (3H, с), 1,44 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 435.

[1746] <Пример 0840>

N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)метан сульфонамид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0839.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,97 (1H, с), 8,87-8,84 (1H, м), 8,85-8,81 (1H, м), 8,67 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,23 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,08 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,53 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,30-7,25 (1H, м), 3,16 (3H, с), 3,11-3,02 (1H, м), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 359.

[1747] <Пример 0841>

Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (10 мг), N-метилметан сульфонамида (68 мкл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (3 мг), 2-ди-трет-бутилфосфино-3,4,5,6-тетраметил-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (4 мг), карбоната калия (20 мг) и трет-амилового спирта (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-N-метилметан сульфонамид (2 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,82 (1H, с), 8,91-8,87 (1H, м), 8,86-8,83 (1H, м), 8,84-8,82 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,07-8,04 (1H, м), 7,80 (1H, д, J=8,6 Гц), 3,50 (3H, с), 3,10-3,02 (1H, м), 2,98 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 373.

[1748] <Пример 0842>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(4-метилпиперазин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0846.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,18 (1H, с), 8,82-8,78 (2H, м), 8,64 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,14 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,45 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,32 (1H, д, J=2,6 Гц), 3,44-3,39 (4H, м), 3,09-2,98 (1H, м), 2,68-2,62 (4H, м), 2,40 (3H, с), 1,40 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 364.

[1749] <Пример 0843>

<0843-1>

Смесь 4-бромпиридазин гидробромата (100 мг), бис(пинаколато)дибора (117 мг), ацетата калия (165 мг), (трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (19 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (40 мг) и 1,4-диоксана (0,5 мл) перемешивали при 110°C в течение 0,5 часов. 3-Бром-1-метил-1H-пиразол (74 мг), фосфат калия (713 мг), воду (0,2 мл) и 1,4-диоксан (0,5 мл) добавляли к ней, а затем перемешивали при 110°C в течение 0,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридазин (15 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 161.

[1750] <0843-2>

Смесь 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридазина (15 мг), N-бромсукцинимида (18 мг) и ацетонитрила (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридазин (11 мг) в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 239.

[1751] <0843-3>

Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (17 мг), бис(пинаколато)дибора (14 мг), ацетата калия (9 мг), (трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (9 мг) и 1,4-диоксана (0,4 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. К ней добавляли 4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридазин (13 мг), фосфат калия (41 мг), воду (0,2 мл) и 1,4-диоксан (0,4 мл), а затем перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-

метил-3-(пиридазин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (15 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,45-9,42 (1H, м), 9,10 (1H, д, J=5,3 Гц), 8,95 (1H, с), 8,82-8,78 (1H, м), 8,78-8,74 (1H, м), 8,69 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,29 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,70 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,56 (1H, дд, J=5,3,2,0 Гц), 4,10 (3H, с), 3,03-2,94 (1H, м), 1,33 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 424.

[1752] <Пример 0844>

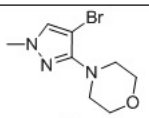
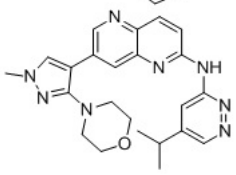
<0844-1>

Смесь 1-метил-1H-пиразол-3-амина (1 г), бис(2-бромэтил)эфира (1,2 г), карбоната калия (4,2 г) и N,N-диметилформамида (20 мл) перемешивали при 150°C в течение 1 часа. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и к нему добавляли этилацетат и воду. Органический слой собирали путем разделения, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 4-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)морфолин (249 мг).

MS m/z (M+H): 168.

[1753] <0844-2 и 0844-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0843-2 и 0843-3.

Пример No		
0844-2		MS m/z (M+H): 246.
0844 0844-3		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 9.21 (1H, s), 9.02-9.01 (1H, m), 9.01-8.99 (1H, m), 8.82-8.81 (1H, m), 8.38-8.36 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.60 (1H, s), 7.56 (1H, d, J=9.2 Hz), 3.88-3.84 (4H, m), 3.88 (3H, s), 3.14-3.10 (4H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 1.44 (6H, d, J=6.6 Hz). MS m/z (M+H): 431.

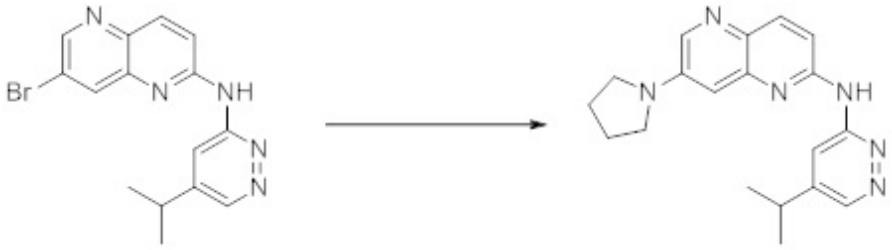
[1754] <Пример 0845>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(пиперидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0846.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,79-8,75 (2H, м), 8,69 (1H, с), 8,64 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,12 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,34-7,30 (1H, м), 7,32-7,26 (1H, м), 3,40-3,34 (4H, м), 3,07-2,98 (1H, м), 1,83-1,75 (4H, м), 1,71-1,64 (2H, м), 1,39 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 349.

[1755] <Пример 0846>

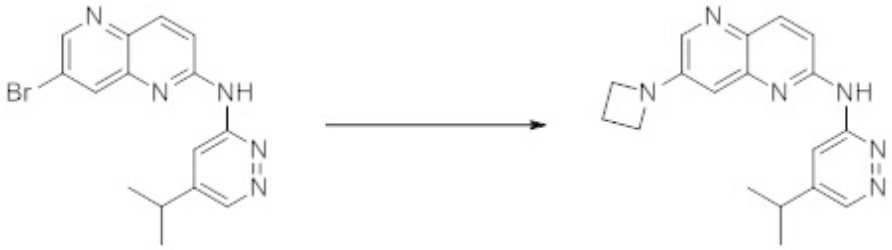


Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (15 мг), пирролидина (11 мкл), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенила (4 мг), трет-бутоксида натрия (13 мг) и трет-амилового спирта (0,5 мл) перемешивали при 130°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(пирролидин-1-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (12 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,79-8,75 (2H, м), 8,68 (1H, с), 8,37 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,6 Гц), 3,52-3,45 (4H, м), 3,06-2,97 (1H, м), 2,14-2,09 (4H, м), 1,39 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 335.

[1756] <Пример 0847>

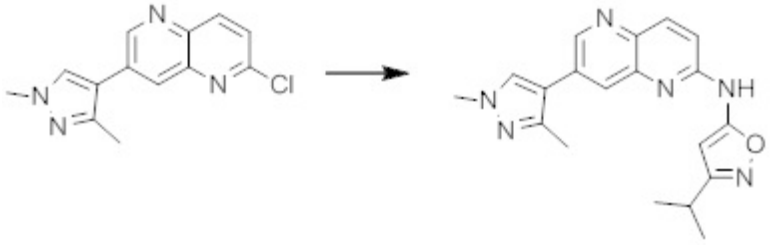


7-(Азетидин-1-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0846.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,79-8,76 (2H, м), 8,75 (1H, с), 8,18-8,14 (1H, м), 8,11 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,30-7,26 (1H, м), 6,88-6,84 (1H, м), 4,13-4,09 (4H, м), 3,06-2,98 (1H, м), 2,56-2,48 (2H, м), 1,39 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 321.

[1757] <Пример 0848>



Смесь 2-хлор-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (20 мг), 3-изопропилизоксазол-5-амина (10 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (4 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (4 мг), трет-бутоксида натрия (11 мг) и 1,4-диоксана (0,6 мл) перемешивали при 140°C в течение

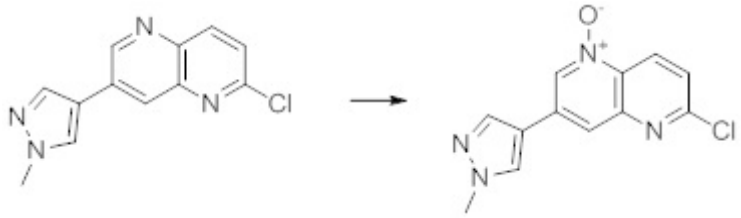
30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, хлороформ-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N-(7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)-3-изопропилизоксазол-5-амин (0,8 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,22 (3H, д, J=9,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,70 (1H, с), 6,55 (1H, с), 3,85 (3H, с), 3,03-2,94 (1H, м), 2,43 (3H, с), 1,29 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 349.

[1758] <Примеры 0849 и 0850>

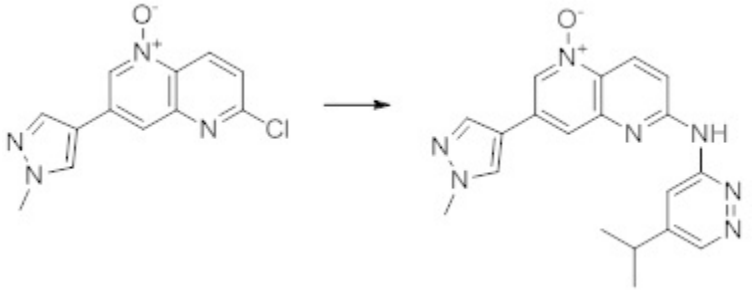
<0849-1 и 0850-1>



65% Мета-хлорпероксибензойную кислоту (672 мг) добавляли к смеси 2-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (310 мг) и дихлорметана (10 мл) при температуре от около 0°C до 5°C в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Водный раствор сульфита натрия и водного раствора насыщенного гидрокарбоната натрия добавляли к реакционной смеси, и полученный продукт экстрагировали два раза хлороформом. Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, хлороформ-метанол), получая, таким образом, 6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксид (341 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 261.

[1759] <0849-2 и 0850-2>

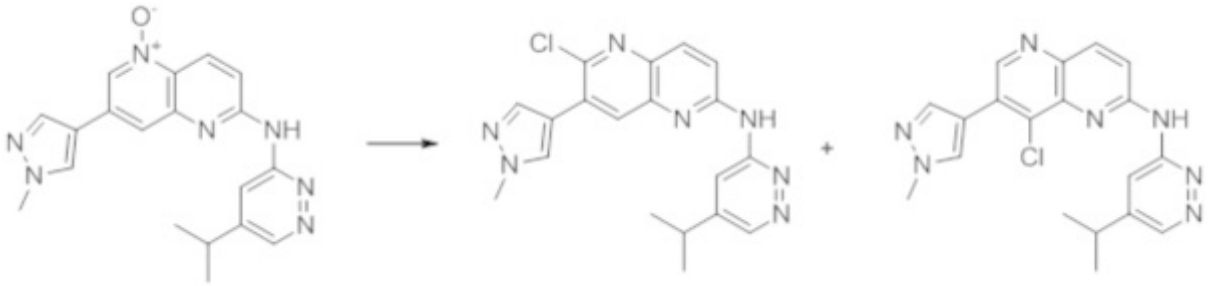


Смесь 6-хлор-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксида (270 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (56 мг), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (48 мг), карбоната цезия (1,01 г) и 1,4-диоксана (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 8 часов, в атмосфере азота, в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и к ней добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и хлороформ. Органический слой собирали путем разделения, и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток

очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, хлороформ-метанол), получая, таким образом, 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксид (103 мг) в виде коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 362.

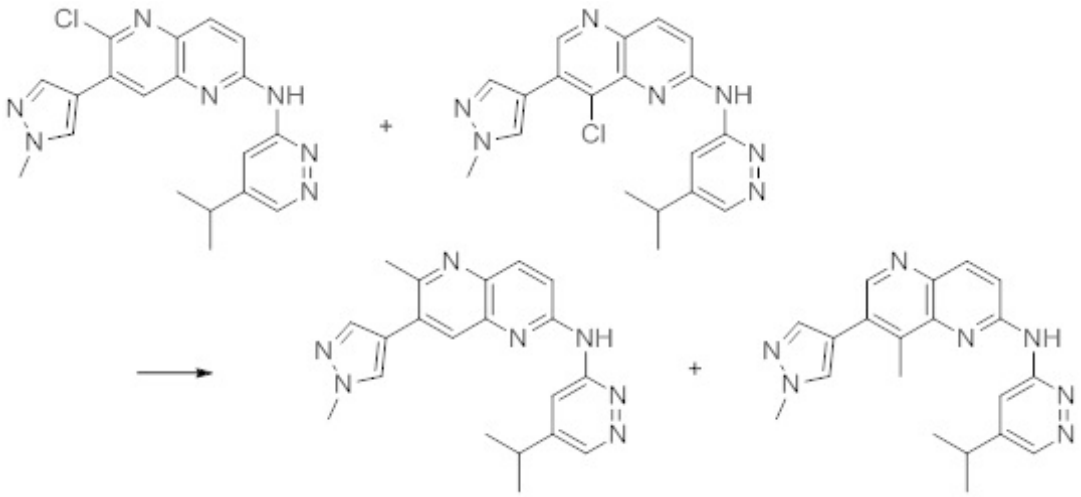
[1760] <0849-3 и 0850-3>



Раствор 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксида (103 мг) в оксихлориде фосфора (4 г) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в воду. Полученный раствор нейтрализовали гидрокарбонатом натрия, и полученный продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой, полученный таким образом, сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, хлороформ-метанол), получая, таким образом, смесь 6-хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина и 8-хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 380.

[1761] <0849-4 и 0850-4>



2,4,6-Триметилбороксин (54 мкл) и воду (две капли) добавляли к смеси смеси (30 мг) 6-хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина и 8-хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина, фосфата калия (48 мг), аддукта дихлорид-дихлорметан [1,1'-бис (дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (12 мг) и 1,2-диметоксиэтана (1,5 мл), а затем перемешивали при 150°C в течение 30 минут, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония, и полученный продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой полученный из смеси сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении.

Полученный остаток последовательно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат, хлороформ-метанол) и препаративной хроматографией с обратной фазой (0,1% муравьиная кислота-вода, 0,1% муравьиная кислота-ацетонитрил), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-6-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (12 мг) в виде светло-желтого твердого вещества и N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-8-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

[1762] <Пример 0849>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-6-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,10-8,96 (1H, ушир.с), 8,86 (1H, с), 8,80 (1H, с), 8,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,99 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,63 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,04 (3H, с), 3,08-2,98 (1H, м), 2,79 (3H, с), 1,40 (6H, д, J=6,7 Гц).

MS m/z (M+H): 360.

[1763] <Пример 0850>

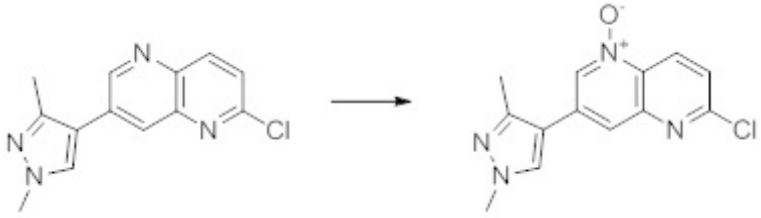
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-8-метил-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,38 (1H, с), 9,05 (1H, с), 8,81 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, с), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,77 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,04 (3H, с), 3,08-2,98 (1H, м), 2,87 (3H, с), 1,41 (6H, д, J=6,8 Гц).

MS m/z (M+H): 360.

[1764] <Примеры 0851 и 0852>

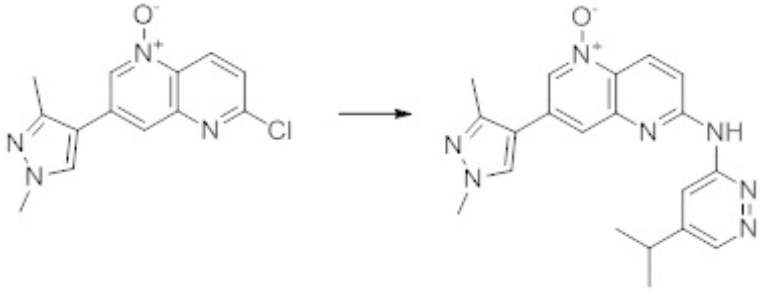
<0851-1 и 0852-1>



6-Хлор-3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин 1-оксид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0849-1.

MS m/z (M+H): 275.

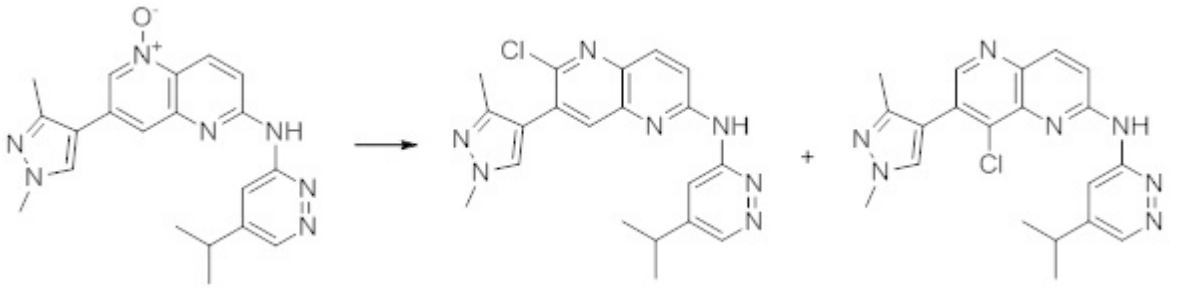
[1765] <0851-2 и 0852-2>



3-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин 1-оксид получали в виде зеленого твердого вещества так же, как описано в примере 0849-2.

MS m/z (M+H): 376.

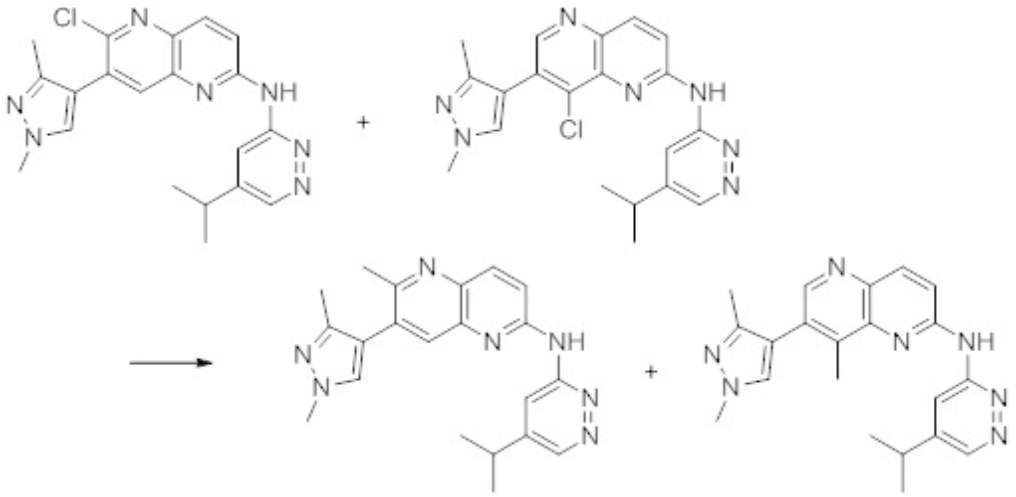
[1766] <0851-3 и 0852-3>



Смесь 6-хлор-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина и 8-хлор-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина получали в виде зеленого твердого вещества так же, как описано в примере 0849-3.

MS m/z (M+H): 394.

[1767] <0851-4 и 0852-4>



7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-6-метил-1,5-нафтиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества и 7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-8-метил-1,5-нафтиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества получали так же, как описано в примере 0849-4.

[1768] <Пример 0851>

7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-6-метил-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,88-8,78 (3H, м), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,88 (1H, с), 7,55 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,40 (1H, с), 7,26 (9H, с), 3,96 (3H, с), 3,05-2,95 (1H,m,J=6,6 Гц), 2,63 (3H, с), 2,24 (3H, с), 1,38 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 374.

[1769] <Пример 0852>

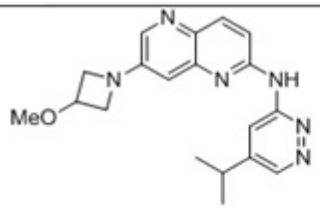
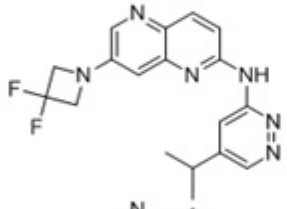
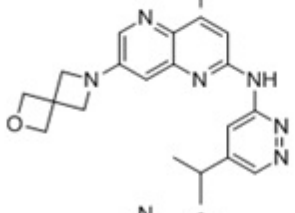
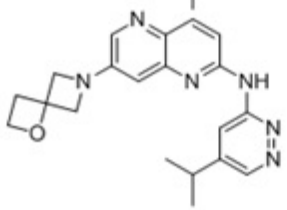
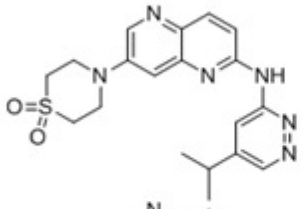
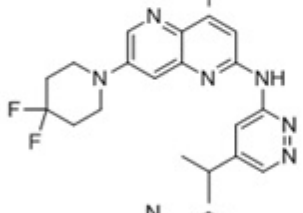
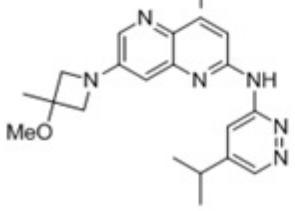
7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-8-метил-1,5-нафтиридин-2-амин

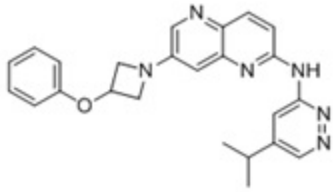
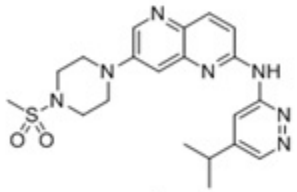
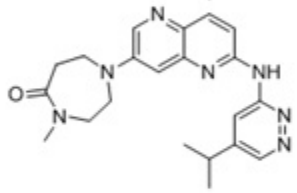
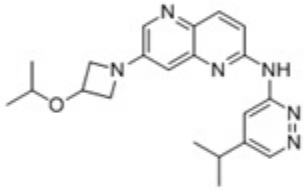
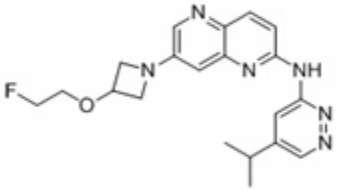
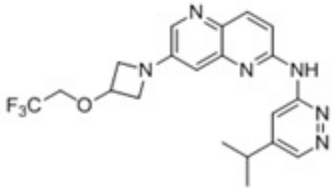
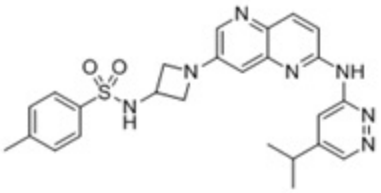
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,43-9,35 (1H, ушир.с), 9,07 (1H, с), 8,81 (1H, с), 8,59 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,59 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,40 (1H, с), 3,96 (3H, с), 3,02 (1H,quint, J=6,9 Гц), 2,72 (3H, с), 2,23 (3H, с), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

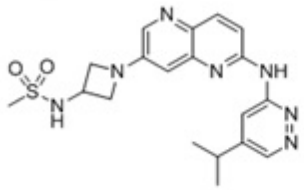
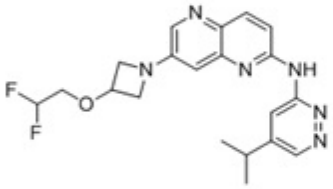
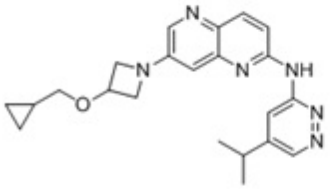
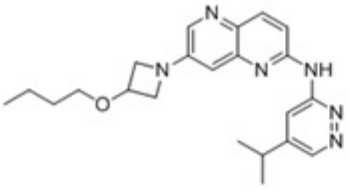
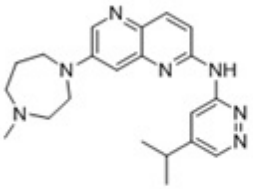
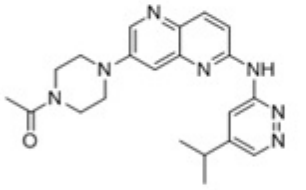
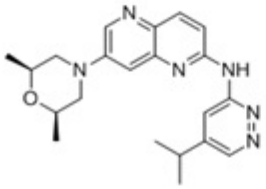
MS m/z (M+H): 374.

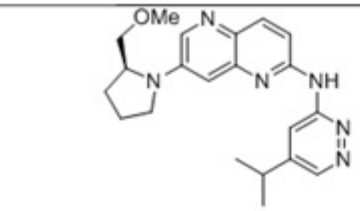
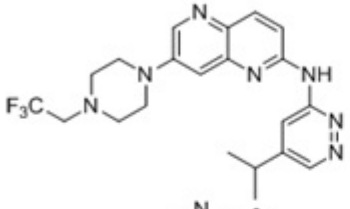
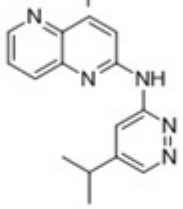
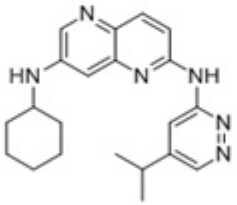
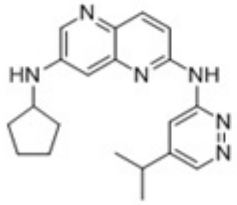
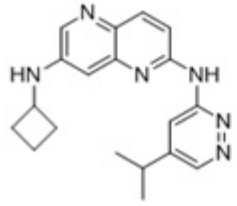
[1770] <Примеры 0853-0879>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0846.

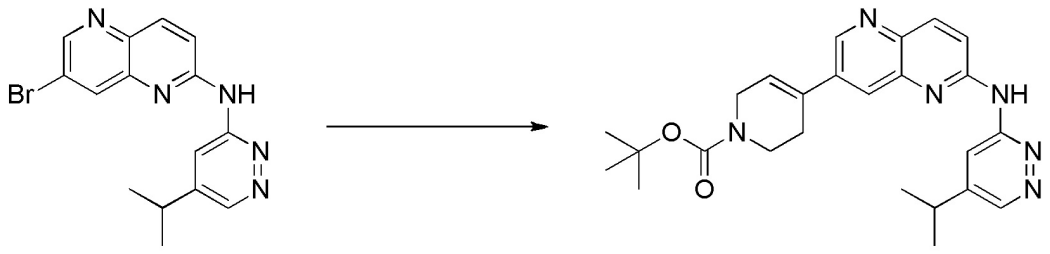
Пример No.		
0853		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 10.00(1 H,s),8.92-8.89(1 H,m),8.81-8.78(1 H,m),8.17-8.15 (1 H,m),8.12(1 H,d,J=8.6Hz),7.54(1 H,d,J=8.6Hz),6.91-6.88 (1 H,m),4.48-4.41(1 H,m),4.31(2H,dd,J=7.9,6.6Hz),3.94 (2H,dd,J=7.9,4.6Hz),3.38(3H,s),3.08-2.98(1 H,m), 1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):351.
0854		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.57(1 H,s),8.87-8.84(1 H,m),8.83-8.78(1 H,m),8.19 (1 H,d,J=3.3Hz),8.16(1 H,d,J=8.6Hz),7.53(1 H,d,J=8.6Hz),6. 99(1 H,d,J=3.3Hz),4.50-4.41(4H,m),3.09-3.00(1 H,m), 1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):357.
0855		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.80-8.77(1 H,m),8.78-8.76(1 H,m),8.76-8.74(1 H,m),8.15 (1 H,d,J=2.6Hz),8.12(1 H,d,J=9.2Hz),7.31-7.27(1 H,m) 6.89(1 H,d,J=2.6Hz),4.91(4H,s),4.26(4H,s),3.06-2.98 (1 H,m),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):363.
0856		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.79-8.75(1 H,m),8.75-8.71(1 H,m),8.73-8.68(1 H,m),8.17-8.14(1 H,m),8.11(1 H,d,J=8.6Hz),7.28(1 H,d,J=8.6Hz),6.91-6.88(1 H,m),4.62(2H,t,J=7.3Hz),4.32(2H,d,J=9.2Hz),4.24(2 H,d,J=9.2Hz),3.04-2.98(1 H,m),3.00(2H,t,J=7.3Hz), 1.39(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):363.
0857		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.88-8.83(1 H,m),8.83-8.79(1 H,m),8.79-8.75(1 H,m), 8.61(1 H,d,J=2.6Hz),8.11(1 H,d,J=9.2Hz),7.52(1 H,d,J=9.2H z),7.41-7.38(1 H,m),4.04-4.01(4H,m),3.25-3.22(4H,m), 3.04-2.98(1 H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):399.
0858		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.17(1 H,s),8.82-8.78(1 H,m),8.80-8.77(1 H,m),8.63 (1 H,d,J=2.6Hz),8.15(1 H,d,J=8.6Hz),7.48(1 H,d,J=8.6Hz),7. 36(1 H,d,J=2.6Hz),3.58-3.52(4H,m),3.08-2.99(1 H,m), 2.27-2.14(4H,m),1.40(6H,d,J=7.4Hz). MSm/z(M+H):385.
0859		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.32(1 H,s),8.85-8.82(1 H,m),8.80-8.77(1 H,m),8.17 (1 H,d,J=2.6Hz),8.12(1 H,d,J=8.6Hz),7.39(1 H,d,J=8.6Hz), 6.92-6.89(1 H,m),4.04(2H,d,J=7.9Hz),3.92(2H,d,J=7.9Hz), 3.33(3H,s),3.07-2.98(1 H,m),1.62(3H,s), 1.39(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):365.

Пример No.		
0860		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.90(1H,s),8.82-8.79(1H,m),8.80-8.76(1H,m),8.20 (1H,d,J=2.6Hz),8.13(1H,d,J=8.6Hz),7.36-7.32(1H,m), 7.34-7.31(2H,m),7.03(1H,t,J=7.3Hz),6.95-6.91(1H,m), 6.84(2H,d,J=7.3Hz),5.24-5.17(1H,m),4.55 (2H,dd,J=8.6,5.2Hz),4.15(2H,dd,J=8.6,4.0Hz),3.06-2.98(1H,m),1.39(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):413.
0861		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.80(1H,s),8.74-8.70(1H,m),8.70-8.65(1H,m),8.62 (1H,d,J=2.6Hz),8.16(1H,d,J=9.2Hz),7.40(1H,d,J=9.2Hz), 7.35(1H,d,J=2.6Hz),3.51-3.48(4H,m),3.49-3.46 (4H,m),3.08-2.98(1H,m),2.88(3H,s),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):428.
0862		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.36(1H,s),8.81-8.78(1H,m),8.79-8.76(1H,m),8.60-8.56 (1H,m),8.15(1H,d,J=9.2Hz),7.51(1H,d,J=8.6Hz),7.29-7.26 (1H,m),3.71-3.68(2H,m),3.69-3.66(2H,m),3.67-3.61 (2H,m),3.08-2.98(1H,m),3.08(3H,s),2.93-2.88 (2H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):392.
0863		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.72(1H,s),8.89-8.87(1H,m),8.79(1H,d,J=2.0Hz), 8.16(1H,d,J=2.6Hz),8.12(1H,d,J=9.2Hz),7.48(1H,d,J=8.6Hz),6.90(1H,d,J=2.6Hz),4.63-4.56(1H,m),4.34 (2H,dd,J=7.9,7.9Hz),3.91(2H,dd,J=7.9,5.3Hz),3.75-3.66(1H,m),3.08-2.99(1H,m),1.40 (6H,d,J=6.6Hz),1.21(6H,d,J=5.9Hz). MSm/z(M+H):379.
0864		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.75(1H,s),8.88(1H,s),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.16(1H,d,J=2.6Hz),8.12(1H,d,J=9.2Hz),7.49(1H,d,J=9.2Hz),6.91(1H,d,J=2.6Hz),4.65-4.58(1H,m),4.61(2H,dt,J=46.8,4.0Hz), 4.34(2H,dd,J=8.6,8.6Hz),3.99(2H,dd,J=8.6,4.6Hz),3.76(2H,dt,J=29.7,4.0Hz),3.08-2.99(1H,m),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):383.
0865		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.35(1H,s),8.85-8.82(1H,m),8.81-8.78(1H,m),8.17 (1H,d,J=2.6Hz),8.13(1H,d,J=8.6Hz),7.43(1H,d,J=8.6Hz),6.92(1H,d,J=2.6Hz),4.71-4.64(1H,m),4.37 (2H,dd,J=8.6,8.6Hz),4.02(2H,dd,J=8.6,4.3Hz),3.95-3.88 (2H,m),3.08-2.99(1H,m),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):419.
0866		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.52(1H,s),8.83-8.82(1H,m),8.65-8.64(1H,m),8.45-8.33 (1H,m),8.08(1H,d,J=2.6Hz),8.05(1H,d,J=9.2Hz),7.73(2H,d,J=7.9Hz),7.45(2H,d,J=7.9Hz),7.44(1H,d,J=9.2Hz),6.76(1H,d,J=2.6Hz),4.29-4.20(1H,m),4.17(2H,dd,J=8.6,8.6Hz), 3.64(2H,dd,J=8.6,5.3Hz),3.05-2.96(1H,m),2.43 (3H,s),1.29(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):490.

Пример No.		
0867		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.53(1H,s),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.67(1H,d,J=1.3Hz),8.18(1H,d,J=2.6Hz),8.07(1H,d,J=9.2Hz),7.92(1H,d,J=5.9Hz),7.46(1H,d,J=9.2Hz),6.88(1H,d,J=2.6Hz),4.44-4.39(2H,m),3.89-3.85(1H,m),3.40-3.36(2H,m),3.04-2.98(1H,m),2.97(3H,s),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):414.
0868		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.31(1H,s),8.84-8.81(1H,m),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.17(1H,d,J=2.6Hz),8.12(1H,d,J=8.6Hz),7.41(1H,d,J=8.6Hz),6.91(1H,d,J=2.6Hz),5.92(1H,tt,J=55.2,4.0Hz),4.67-4.57(1H,m),4.35(2H,dd,J=8.6,8.6Hz),3.99(2H,dd,J=8.6,4.6Hz),3.74(2H,td,J=13.9,4.0Hz),3.08-2.99(1H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):401.
0869		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.90(1H,s),8.80-8.76(1H,m),8.78-8.76(1H,m),8.18-8.15(1H,m),8.11(1H,d,J=8.6Hz),7.32(1H,d,J=8.6Hz),6.91-6.87(1H,m),4.60-4.52(1H,m),4.33(2H,dd,J=8.6,8.6Hz),3.97(2H,dd,J=8.6,4.6Hz),3.34(2H,d,J=6.6Hz),3.06-2.98(1H,m),1.39(6H,d,J=6.6Hz),1.13-1.03(1H,m),0.63-0.57(2H,m),0.29-0.21(2H,m). MSm/z(M+H):391.
0870		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.70(1H,s),8.89-8.86(1H,m),8.80-8.77(1H,m),8.16(1H,d,J=2.0Hz),8.12(1H,d,J=8.6Hz),7.48(1H,d,J=8.6Hz),6.91-6.88(1H,m),4.55-4.47(1H,m),4.31(2H,dd,J=8.6,8.6Hz),3.93(2H,dd,J=8.6,4.6Hz),3.46(2H,t,J=6.6Hz),3.08-2.99(1H,m),1.65-1.56(2H,m),1.45-1.35(2H,m),1.40(6H,d,J=7.0Hz),0.94(3H,t,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):393.
0871		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.78-8.76(1H,m),8.74-8.71(1H,m),8.49(1H,d,J=2.6Hz),8.09(1H,d,J=8.6Hz),7.28-7.25(1H,m),7.27-7.22(1H,m),7.10(1H,d,J=2.6Hz),3.76-3.72(2H,m),3.70-3.64(2H,m),3.07-2.97(1H,m),2.83-2.77(2H,m),2.63-2.58(2H,m),2.41(3H,s),2.14-2.06(2H,m),1.39(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):378.
0872		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.56(1H,s),8.83-8.80(1H,m),8.81-8.78(1H,m),8.62(1H,d,J=2.0Hz),8.16(1H,d,J=8.6Hz),7.56(1H,d,J=8.6Hz),7.33(1H,d,J=2.0Hz),3.90-3.84(2H,m),3.76-3.70(2H,m),3.43-3.33(4H,m),3.08-2.99(1H,m),2.19(3H,s),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):392.
0873		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.66(1H,s),8.84-8.80(1H,m),8.82-8.78(1H,m),8.61(1H,d,J=2.6Hz),8.15(1H,d,J=8.6Hz),7.57(1H,d,J=8.6Hz),7.30(1H,d,J=2.6Hz),3.93-3.84(2H,m),3.65(2H,d,J=10.6Hz),3.10-3.01(1H,m),2.61(2H,dd,J=10.6,10.6Hz),1.42(6H,d,J=6.6Hz),1.32(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):379.

Пример No.		
0874		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.37(1 H,s),8.87-8.84(1 H,m),8.78(1 H,d,J=2.6Hz),8.45 (1 H,d,J=2.6Hz),8.10(1 H,d,J=8.6Hz),7.38(1 H,d,J=8.6Hz), 7.07(1 H,d,J=2.6Hz),4.16-4.09(1 H,m),3.65-3.60(1 H,m), 3.61-3.54(1 H,m),3.41(3H,s),3.38-3.28(2H,m),3.07-2.97 (1 H,m),2.17-2.03(4H,m),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H)+:379.
0875		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.79-8.77(1 H,m),8.72(1 H,d,J=2.0Hz),8.63(1 H,d,J=2.0Hz), 8.50(1 H,s),8.14(1 H,d,J=9.2Hz),7.32-7.29(1 H,m),7.32 (1 H,d,J=9.2Hz),3.45-3.39(4H,m),3.09(2H,q,J=9.3Hz), 3.06-2.98(1 H,m),2.96-2.89(4H,m),1.39(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H)+:432.
0876		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.40(1 H,s),8.98-8.95(1 H,m),8.82(1 H,d,J=2.0Hz),8.80-8.77(1 H,m),8.29(1 H,d,J=8.6Hz),8.13(1 H,d,J=8.6Hz),7.70(1 H,d,J=8.6Hz),7.59-7.54(1 H,m),3.09-3.00(1 H,m),1.41 (6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H)+:266.
0877		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.49(1 H,s),8.81-8.79(1 H,m),8.79-8.76(1 H,m),8.23 (1 H,d,J=2.6Hz),8.08(1 H,d,J=9.2Hz),7.43(1 H,d,J=9.2Hz), 7.00(1 H,d,J=2.6Hz),4.05(1 H,d,J=7.3Hz),3.45-3.37(1 H,m), 3.07-2.98(1 H,m),2.17-2.11(2H,m),1.85-1.78(2H,m),1.74-1.67(2H,m),1.50-1.39(2H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz),1.33-1.22(2H,m). MSm/z(M+H)+:363.
0878		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.56(1 H,s),8.86-8.82(1 H,m),8.78(1 H,d,J=2.0Hz),8.24 (1 H,d,J=2.6Hz),8.09(1 H,d,J=9.2Hz),7.43(1 H,d,J=9.2Hz), 7.02(1 H,d,J=2.6Hz),4.15(1 H,d,J=5.9Hz),3.96-3.88(1 H,m), 3.07-2.98(1 H,m),2.17-2.07(2H,m),1.79-1.68(4H,m),1.69-1.56(2H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H)+:349.
0879		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.79(1 H,s),8.90-8.86(1 H,m),8.79(1 H,d,J=2.0Hz),8.23 (1 H,d,J=2.6Hz),8.09(1 H,d,J=8.6Hz),7.48(1 H,d,J=8.6Hz), 6.93(1 H,d,J=2.6Hz),4.33(1 H,d,J=5.9Hz),4.10-4.01(1 H,m), 3.08-2.98(1 H,m),2.58-2.47(2H,m),2.03-1.84(4H,m),1.41 (6H,d,J=6.0Hz). MSm/z(M+H)+:335.

[1771] <Пример 0880>



Смесь 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (40 мг), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (72 мг), фосфата калия (99 мг), (трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (11 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (22 мг), трет-

амилового спирта (0,8 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, трет-бутил 4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (36 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,21 (1H, с), 8,89-8,87 (1H, м), 8,88-8,86 (1H, м), 8,82 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,35-6,31 (1H, м), 4,21-4,16 (2H, м), 3,76-3,70 (2H, м), 3,10-2,99 (1H, м), 2,69-2,65 (2H, м), 1,52 (9H, с), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 447.

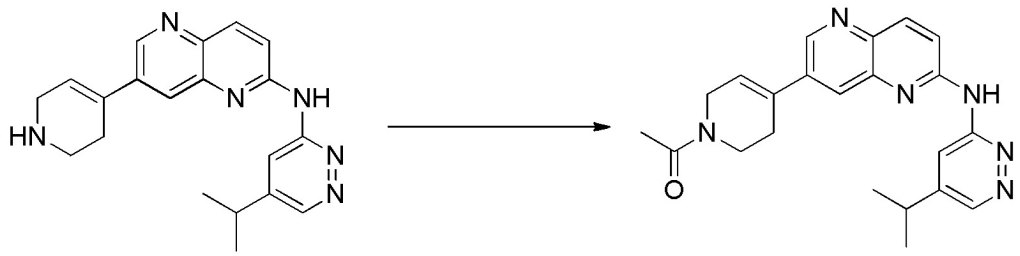
[1772] <Пример 0881>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0905.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,91-8,88 (1H, м), 8,86-8,80 (1H, м), 8,82-8,77 (1H, м), 8,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 8,10-8,05 (1H, м), 7,96 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,45-6,42 (1H, м), 3,66-3,62 (2H, м), 3,22-3,18 (2H, м), 3,08-3,00 (1H, м), 2,64-2,56 (2H, м), 2,05-1,97 (1H, м), 1,41 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 347.

[1773] <Пример 0882>



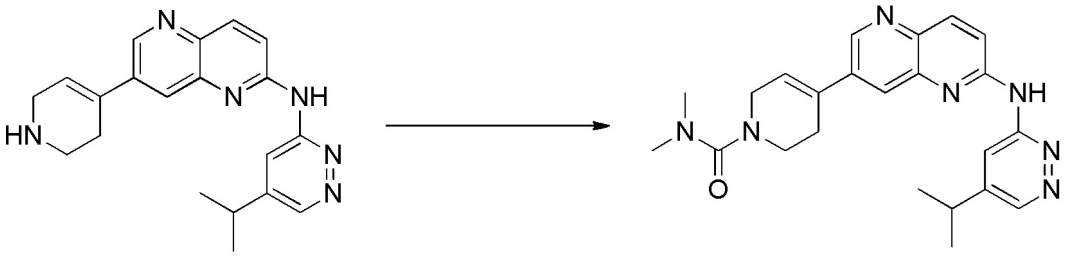
Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (13 мг), ацетилхлорида (11 мкл), N,N-диизопропилэтиламина (79 мкл) и дихлорметана (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли 25% водный раствор гидроксида натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 1-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этанол (3 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,89-8,85 (1H, м), 8,83-8,81 (1H, м), 8,81-8,79 (1H, м), 8,80-8,77 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,98-7,94 (1H, м), 7,52 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,35-6,30 (1H, м), 4,35-4,25 (2H, м), 3,90-3,77 (2H, м), 3,08-3,00 (1H, м), 2,79-2,65 (2H, м), 2,20 (3H, с), 1,41 (6H,

д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 389.

[1774] <Пример 0883>

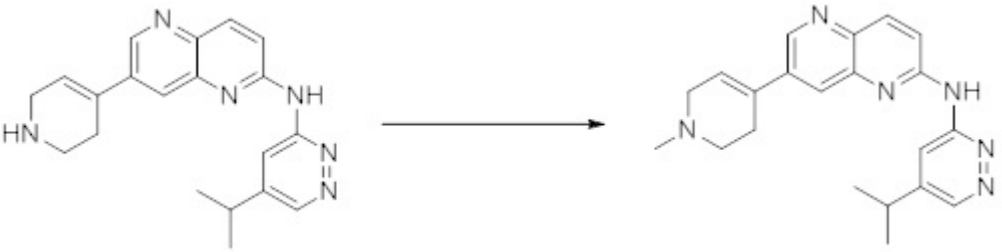


4-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-N,N-диметил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксамид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0882.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,02-8,99 (1H, м), 8,88-8,82 (1H, м), 8,87 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83-8,80 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,97 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,88 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,36-6,33 (1H, м), 4,07-4,02 (2H, м), 3,58-3,53 (2H, м), 3,11-3,02 (1H, м), 2,90 (6H, с), 2,78-2,69 (2H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 418.

[1775] <Пример 0884>



Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (13 мг), параформальдегида (20 мг), триацетоксиборгидрида натрия (33 мг), уксусной кислоты (1 мкл) и метанола (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. К реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (6 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,89 (1H, с), 8,98-8,95 (1H, м), 8,88 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,82 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,23 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,96 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,76 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,37-6,34 (1H, м), 3,23-3,20 (2H, м), 3,09-3,00 (2H, м), 3,03-2,94 (1H, м), 2,77-2,72 (2H, м), 2,46 (3H, с), 1,42 (6H, д, J=6,0 Гц).

MS m/z (M+H): 361.

[1776] <Пример 0885>

7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-(1-метилциклопропил)пиридазин-3-ил)-1,5-

нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0786.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,68 (1H, с), 8,89 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,62 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,25 (1H, с), 8,24 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,01 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,73 (1H, д, J=9,3 Гц), 3,84 (3H, с), 2,41 (3H, с), 1,51 (3H, с), 1,19-1,13 (2H, м), 1,06-1,01 (2H, м).

MS m/z (M+H): 372.

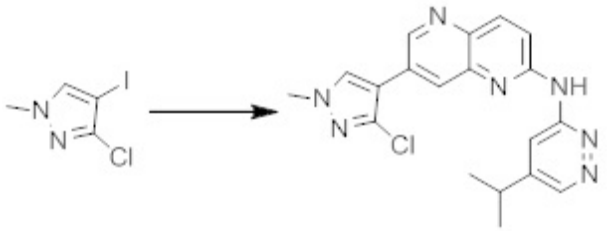
[1777] <Пример 0886>

<0886-1>

N-Йодсукцинимид (225 мг) добавляли к раствору 3-хлор-1-метил-1H-пиразола (116 мг) в ацетонитриле (10 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, и дополнительно перемешивали при 40°C в течение 3 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 3-хлор-4-йод-1-метил-1H-пиразол (84 мг) в виде бесцветного масляного вещества.

MS m/z (M+H): 243.

[1778] <0886-2>



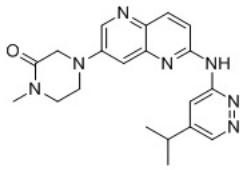
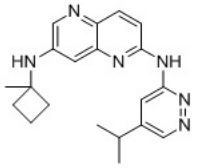
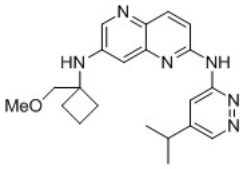
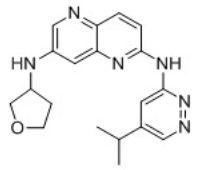
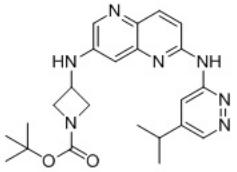
7-(3-Хлор-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0935-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, ушир.с), 8,89 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,72 (1H, ушир.с), 8,40 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,22 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,94 (1H, с), 7,56 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,99 (3H, с), 3,10-3,01 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=7,3 Гц).

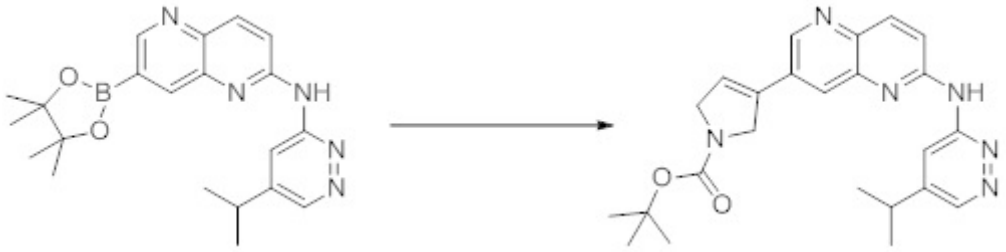
MS m/z (M+H): 380.

[1779] <Примеры 0887 до 0891>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0846.

Пример No		
0887		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.69(1H,s),8.91-8.88(1H,m),8.83-8.80(1H,m),8.59 (1H,d,J=2.6Hz),8.15(1H,d,J=9.2Hz),7.56(1H,d,J=9.2Hz), 7.30(1H,d,J=2.6Hz),4.06(2H,s),3.74-3.71(2H,m),3.61-3.57(2H,m),3.11-3.00(1H,m),3.10(3H,s), 1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):378.
0888		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 8.77-8.75(1H,m),8.75-8.73(1H,m),8.46-8.43(1H,m), 8.19(1H,d,J=2.6Hz),8.07(1H,d,J=9.2Hz),7.21(1H,d,J=9.2Hz),6.91(1H,d,J=2.6Hz),4.30(1H,s),3.04-2.95(1H,m),2.38-2.28(2H,m),2.24-2.15(2H,m),2.05-1.98(2H,m), 1.58(3H,s),1.39(6H,d,J=6.5Hz). MSm/z(M+H):349.
0889		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 8.69-8.68(1H,m),8.63-8.62(1H,m),8.16(1H,d,J=2.6Hz),8.10-8.06(1H,m), 8.01(1H,d,J=9.2Hz),7.10(1H,d,J=9.2Hz),6.88(1H,d,J=2.6Hz),4.42-4.39(1H,m),3.62(2H,s),3.30(3H,s),2.97-2.88 (1H,m),2.32-2.23(2H,m),2.25-2.18(2H,m),1.98-1.89 (2H,m),1.31(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):379.
0890		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 9.00(1H,s),8.80-8.76(1H,m),8.78-8.74(1H,m),8.27 (1H,d,J=2.0Hz),8.11(1H,d,J=8.6Hz),7.36(1H,d,J=8.6Hz), 7.00(1H,d,J=2.0Hz),4.36(1H,d,J=6.6Hz),4.25-4.20(1H,m), 4.08-4.01(1H,m),4.06-4.00(1H,m),3.95-3.88(1H,m), 3.84(1H,dd,J=9.2,2.6Hz),3.07-2.98(1H,m),2.43-2.34 (1H,m),2.03-1.96(1H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):351.
0891		^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ : 8.80-8.77(1H,m),8.74-8.71(1H,m),8.71-8.68(1H,m), 8.29(1H,d,J=2.0Hz),8.12(1H,d,J=8.6Hz),7.33(1H,d,J=8.6Hz),6.85(1H,d,J=2.0Hz),4.53(1H,d,J=5.3Hz),4.42-4.34 (1H,m),4.41(2H,dd,J=8.6,8.6Hz),3.86(2H,dd,J=8.6,4.0Hz),3.06-2.98(1H,m),1.45(9H,s),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):436.

[1780] <Пример 0892>



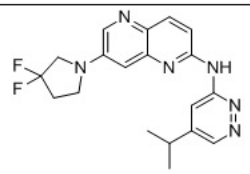
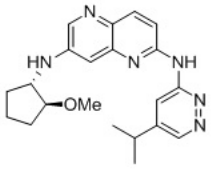
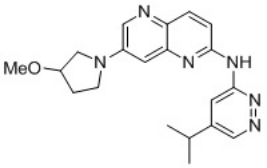
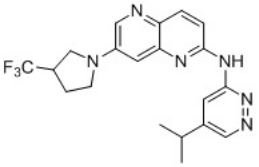
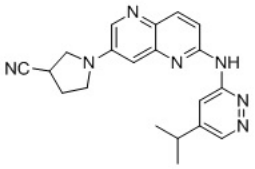
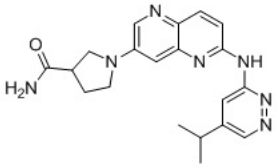
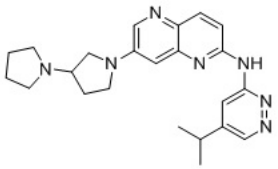
Смесь N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (62 мг), трет-бутил 3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (50 мг), фосфата калия (100 мг), (трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (15 мг), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенила (30 мг), трет-амилового спирта (0,8 мл) и воды (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, трет-бутил 3-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилат (44 мг) в виде желтого твердого вещества.

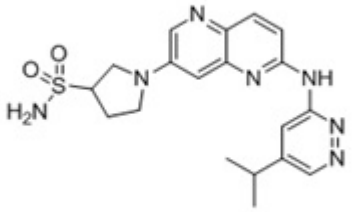
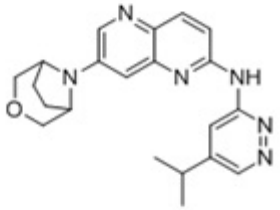
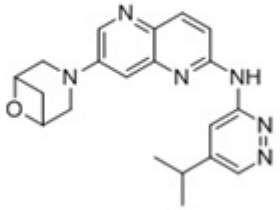
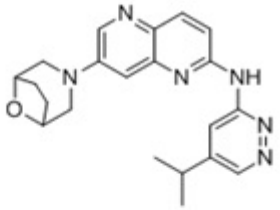
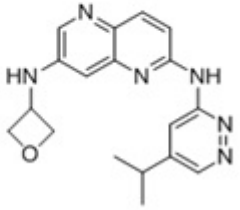
^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,98-8,95 (1H, м), 8,93-8,90 (1H, м), 8,89-8,86 (1H, м), 8,84-8,81 (1H, м), 8,24 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,88-7,85 (1H, м), 7,57 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,51-6,45 (1H, м), 4,68-4,63 (2H, м), 4,44-4,39 (2H, м), 3,10-3,01 (1H, м), 1,54 (9H, с), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 433.

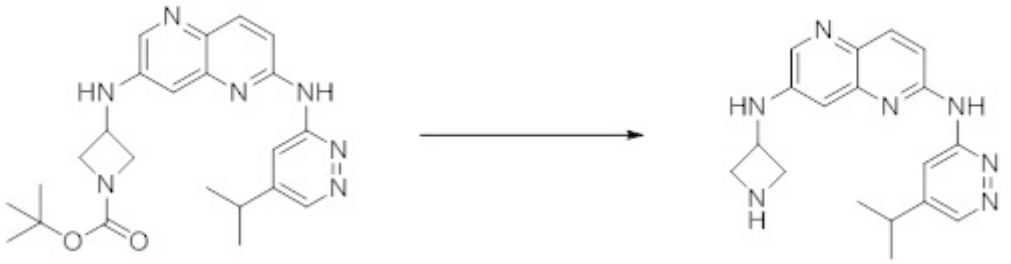
[1781] <Примеры 0893 до 0904>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0846.

Пример No		
0893		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.89(1H,s),8.81-8.78(1H,m),8.79-8.76(1H,m),8.33 (1H,d,J=2.6Hz),8.14(1H,d,J=9.2Hz),7.34(1H,d,J=9.2Hz), 7.00(1H,d,J=2.6Hz),3.92-3.82(2H,m),3.78-3.72(2H,m), 3.08-2.98(1H,m),2.67-2.53(2H,m),1.40(6H,d,J=6.5Hz). MSm/z(M+H):371.
0894		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.76(1H,d,J=2.0Hz),8.26(1H,d,J=2.6Hz),8.22(1H,s),8.08(1H,d,J=8.6Hz),7.16(1H,d,J=2.6Hz),7.12 (1H,d,J=8.6Hz),4.11(1H,d,J=5.9Hz),3.85-3.82(1H,m), 3.74-3.71(1H,m),3.42(3H,s),3.04-2.97(1H,m),2.28-2.21 (2H,m),2.02-1.93(2H,m),1.95-1.84(2H,m),1.39 (6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):379.
0895		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.78-8.75(1H,m),8.77-8.75(1H,m),8.75-8.72(1H,m), 8.36(1H,d,J=2.6Hz),8.10(1H,d,J=8.6Hz),7.22(1H,d,J=8.6Hz),6.97(1H,d,J=2.6Hz),4.22-4.16(1H,m),3.68-3.59(2H,m), 3.59-3.51(2H,m),3.42(3H,s),3.05-2.98(1H,m),2.29-2.21 (2H,m),1.39(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):365.
0896		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.52(1H,s),8.87-8.84(1H,m),8.80(1H,d,J=2.0Hz),8.36(1H,d,J=2.0Hz),8.13(1H,d,J=9.2Hz),7.47-7.41(1H,m),7.02(1H,d,J=2.0Hz),3.79-3.72(2H,m),3.68-3.55(2H,m),3.22-3.13(1H,m),3.09-3.00 (1H,m),2.43-2.26(2H,m),1.41(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):403.
0897		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.80-8.76(1H,m),8.73-8.70(1H,m),8.40-8.36(1H,m),8.37-8.34(1H,m),8.13(1H,d,J=9.2Hz),7.23(1H,d,J=7.9Hz),7.03-7.00(1H,m),3.89-3.78(2H,m),3.79-3.72(1H,m),3.69-3.58 (1H,m),3.42-3.34(1H,m),3.05-2.98(1H,m),2.56-2.47 (2H,m),1.39(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):360.
0898		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.77-8.73(1H,m),8.63-8.60(1H,m),8.62-8.58(1H,m),8.36-8.33(1H,m),8.09(1H,d,J=9.2Hz),7.21(1H,d,J=9.2Hz),6.99-6.96(1H,m),5.72-5.68(1H,m),5.57-5.53(1H,m),3.79-3.72 (2H,m),3.71-3.67(1H,m),3.59-3.51(1H,m),3.25-3.15 (1H,m),3.06-2.98(1H,m),2.44-2.37(2H,m),1.38 (6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):378.
0899		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.16(1H,s),8.79-8.76(1H,m),8.78(1H,d,J=2.6Hz),8.34(1H,d,J=2.6Hz),8.10(1H,d,J=9.2Hz),7.33(1H,d,J=9.2Hz),6.95(1H,d,J=2.6Hz),3.71-3.61(2H,m),3.54-3.47(1H,m),3.42-3.35(1H,m),3.07-2.93 (2H,m),2.69-2.60(4H,m),2.31-2.26(1H,m),2.14-2.03 (1H,m),1.88-1.84(4H,m),1.39(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):404.

Пример No		
0900		^{1}H-NMR(CD_3OD)δ : 8.80-8.76(1 H,m),8.76-8.72(1 H,m),8.34 (1 H,d,J=2.6Hz),8.04(1 H,d,J=9.2Hz),7.33(1 H,d,J=9.2Hz), 7.11(1 H,d,J=2.6Hz),4.09-4.01(1 H,m),3.92-3.86 (2H,m),3.77-3.71(1 H,m),3.62-3.59(1 H,m),3.08-3.02 (1 H,m),2.60-2.54(2H,m),1.40(6H,d,J=7.6Hz). MSm/z(M+H):414.
0901		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.82-8.78(1 H,m),8.80-8.76(1 H,m),8.70-8.67(1 H,m), 8.51(1 H,d,J=2.0Hz),8.12(1 H,d,J=8.6Hz),7.28(1 H,d,J=8.6H z),7.19(1 H,d,J=2.0Hz),4.28(2H,s),3.97(2H,d,J=11.2Hz),3.6 3(2H,d,J=11.2Hz),3.06-2.96(1 H,m),2.21- 2.05(4H,m),1.39(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):377.
0902		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.63-9.60(1 H,m),8.89-8.85(1 H,m),8.80-8.77(1 H,m),8.56- 8.53(1 H,m),8.15(1 H,d,J=8.6Hz),7.47(1 H,d,J=8.6Hz),7.20- 7.17(1 H,m),4.86(2H,d,J=7.6Hz),3.82- 3.72(4H,m),3.36(1 H,dt,J=8.6,7.6Hz),3.06- 2.98(1 H,m),2.10(1 H,d,J=8.6Hz),1.40(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):363.
0903		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.40(1 H,s),8.85-8.81(1 H,m),8.81- 8.79(1 H,m),8.55(1 H,d,J=2.6Hz),8.14(1 H,d,J=9.2Hz),7.47(1 H,d,J=9.2Hz),7.22(1 H,d,J=2.6Hz),4.60- 4.57(2H,m),3.52(2H,d,J=11.9Hz),3.22(2H,dd,J=11.9,2.3Hz) ,3.09-2.99(1 H,m),2.09-1.99(4H,m),1.40(6H,d,J=7.0Hz). MSm/z(M+H):377.
0904		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.63(1 H,s),8.85-8.82(1 H,m),8.82- 8.78(1 H,m),8.30(1 H,d,J=2.6Hz),8.12(1 H,d,J=9.2Hz),7.50(1 H,d,J=9.2Hz),6.82(1 H,d,J=2.6Hz),5.10(2H,dd,J=8.6,8.6Hz), 4.81-4.73(1 H,m),4.72-4.63(1 H,m),4.67-4.61(2H,m),3.08- 2.99(1 H,m),1.41(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):337.

[1782] <Пример 0905>



Раствор 4 моль/л хлористый водород/1,4-диоксан (2 мл) и метанол (2 мл) добавляли к трет-бутил 3-((6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)амино) азетидин-1-карбоксилату (25 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. К ней добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, N^7-(азетидин-3-ил)-N^2-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2,7-диамин (3 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, с), 8,80-8,78 (1H, м), 8,78-8,76 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,10 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,32 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,89 (1H, д, J=2,6 Гц), 4,58-4,54 (1H, м), 4,54-4,48 (1H, м), 4,09-4,02 (2H, м), 3,65-3,59 (2H, м), 3,63-3,61 (1H, м), 3,07-2,97 (1H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 336.

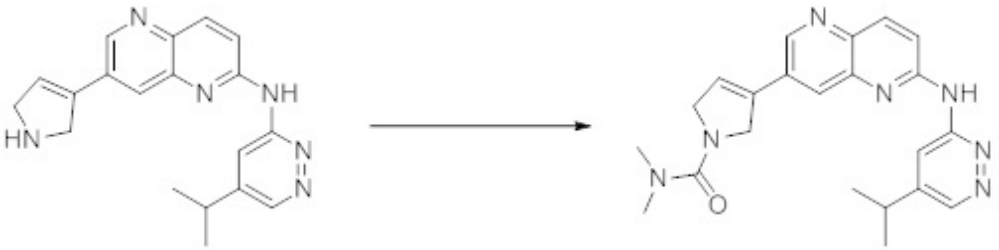
[1783] <Пример 0906>

7-(2,5-Дигидро-1H-пиррол-3-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0905.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,64 (1H, с), 9,02-9,00 (1H, м), 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,94 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,86 (1H, д, J=2,0 Гц), 6,57 (1H, т, J=2,0 Гц), 4,31-4,26 (2H, м), 4,09-4,05 (2H, м), 3,12-3,03 (1H, м), 1,88-1,85 (1H, м), 1,43 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 333.

[1784] <Пример 0907>

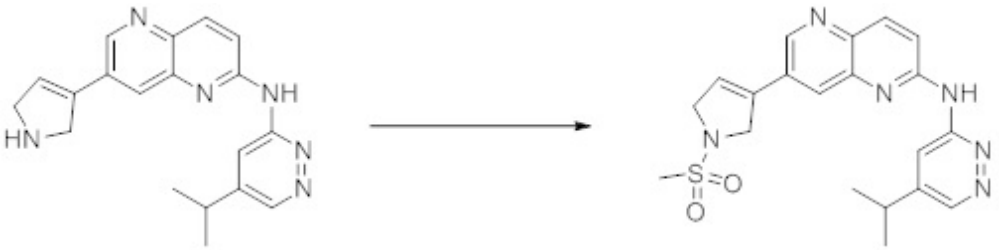


3-(6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-N,N-диметил-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксамид получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0882.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,81 (1H, с), 8,94 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,93-8,89 (1H, м), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 7,78 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,47-6,43 (1H, м), 4,82-4,77 (2H, м), 4,52-4,49 (2H, м), 3,15-3,05 (1H, м), 2,96 (6H, с), 1,43 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 404.

[1785] <Пример 0908>



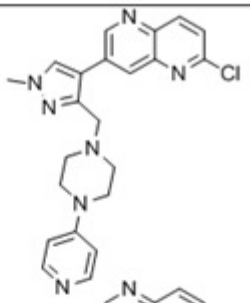
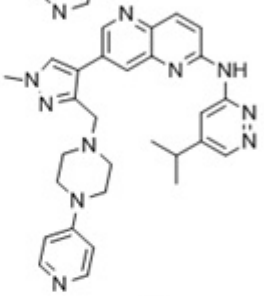
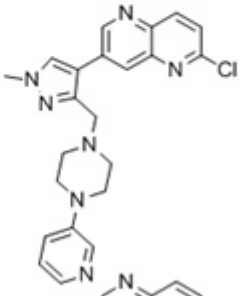
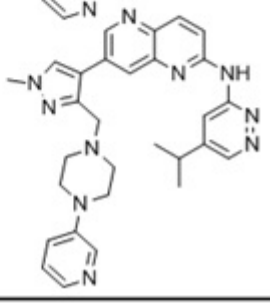
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-(метилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0839.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,93 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,83 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,77 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,74-8,70 (1H, м), 8,25 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,86-7,84 (1H, м), 7,56 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,50-6,47 (1H, м), 4,74-4,70 (2H, м), 4,50-4,46 (2H, м), 3,14-3,02 (1H, м), 2,97 (3H, с), 1,42 (6H, д, J= 6,9 Гц).

MS m/z (M+H): 411.

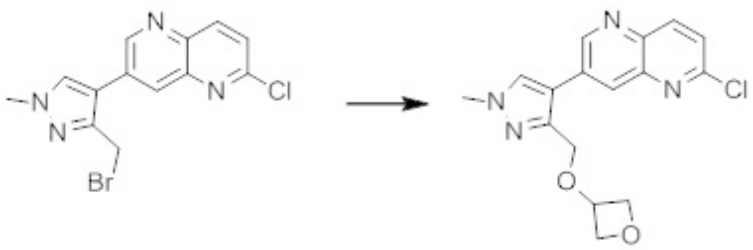
[1786] <Примеры 0909 и 0910>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0799-1 и 0554-3.

Пример No		
0909-1		MSm/z(M+H):420.
0909		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.07(1H,s),8.80-8.77(1H,m),8.28-8.25(4H,m),7.72-7.66 (2H,m),6.67-6.62(2H,m),3.99(3H,d,J=7.9Hz), 3.70(2H,s),3.36-3.32(4H,m),3.02-2.94(1H,m),2.71-2.68 (4H,m),1.34(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):521.
0910-1		MSm/z(M+H):420.
0910		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.09(1H,d,J=2.0Hz),8.79(1H,d,J=2.0Hz),8.70(1H,s),8.53(2 H,d,J=2.0Hz),8.30-8.27(1H,m),8.09-8.08(1H,m), 7.71(1H,s),7.16-7.13(3H,m),6.55(1H,d,J=1.3Hz), 4.01(3H,s),3.72(2H,s),3.24-3.22(4H,m),2.98-2.96 (1H,m),2.76-2.75(4H,m),1.34(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):521.

[1787] <Пример 0911>

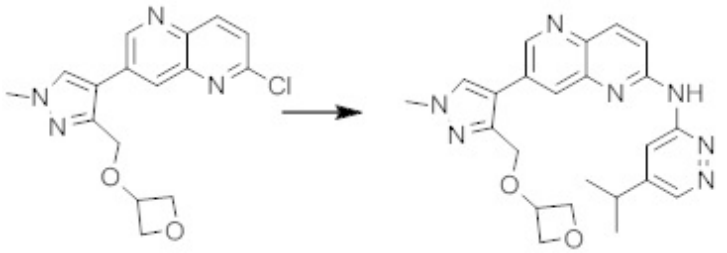
<0911-1>



60% Гидрид натрия (5,8 мг) добавляли к раствору оксетан-3-ола (6,5 мг) в N,N-диметилформамиде (1 мл) в атмосфере азота, а затем перемешивали в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 7-(3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридин (20 мг), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 2-хлор-7-(1-метил-3-((оксетан-3-илокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин (9,6 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 331.

[1788] <0911-2>



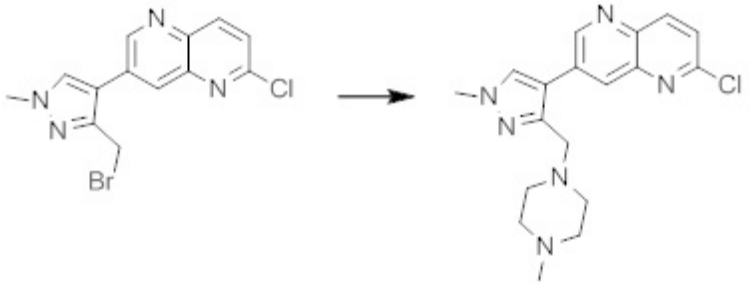
N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-((оксетан-3-илокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,92 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,86 (1H, с), 8,81 (1H, с), 8,63 (1H, ушир.с), 8,33 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,73 (1H, с), 7,55-7,52 (1H, м), 4,83-4,62(5H, м), 4,60 (2H, с), 4,01 (3H, с), 3,08-2,99 (1H, м), 1,41 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 432.

[1789] <Пример 0912>

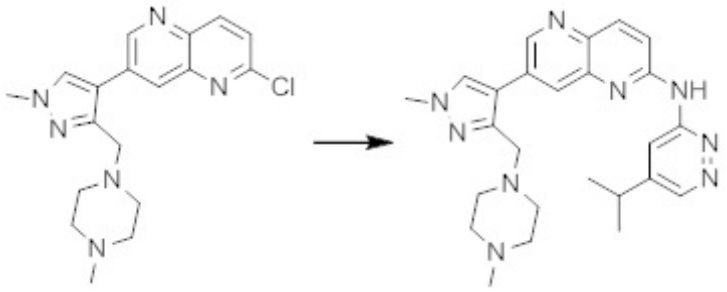
<0912-1>



2-Хлор-7-(1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0799-1.

MS m/z (M+H): 357.

[1790] <0912-2>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества

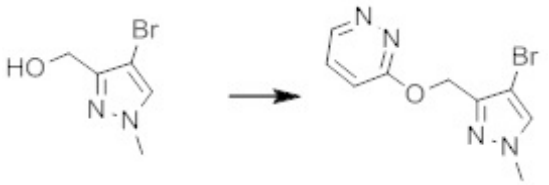
так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,81 (1H, с), 8,75-8,72 (1H, м), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,20 (1H, с), 7,70 (1H, с), 7,50-7,47 (1H, м), 3,99 (3H, с), 3,66 (2H, с), 3,04-3,02 (1H, м), 2,61-2,47(8H, м), 2,27 (3H, с), 1,40 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 458.

[1791] <Пример 0913>

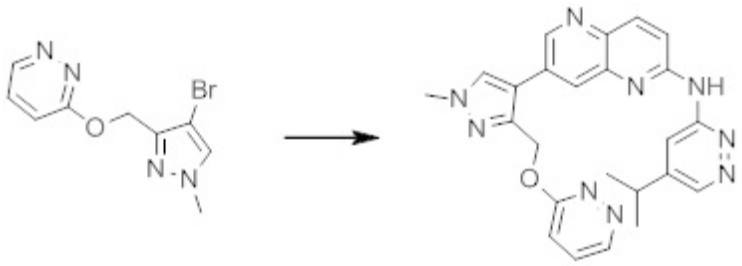
<0913-1>



3-((4-Бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метокси)пиридазин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0809-2.

MS m/z (M+H): 269.

[1792] <0913-2>

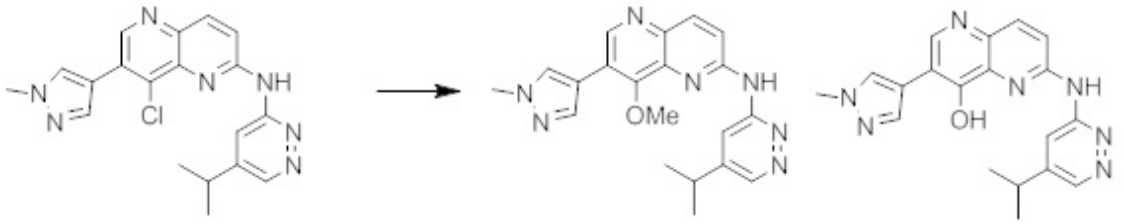


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-((пиридазин-3-илокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде желтого твердого вещества так же, как описано в примере 421-1.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,89 (1H, с), 8,81 (2H, д, J=7,3 Гц), 8,26-8,24 (2H, м), 7,78-7,48 (3H, м), 7,12-7,09 (1H, м), 6,90-6,88 (1H, м), 5,57 (2H, с), 3,97 (3H, с), 3,06-3,00 (1H, м), 1,40 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 454.

[1793] <Примеры 0914 и 0915>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-8-метокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин в виде светло-желтого твердого вещества и 6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ол в виде светло-желтого твердого вещества получали так же, как описано в примере 0355-1.

[1794] <Пример 0914>

N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-8-метокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,95 (2H, с), 8,78 (1H, с), 8,31 (1H, с), 8,28 (1H, ушир.с), 8,19 (1H,

д, J=9,2 Гц), 8,13 (1H, с), 7,60-7,57 (1H, м), 4,23 (3H, с), 4,00 (3H, с), 3,09-3,06 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=3,3 Гц).

MS m/z (M+H): 376.

[1795] <Пример 0915>

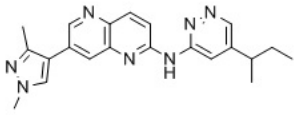
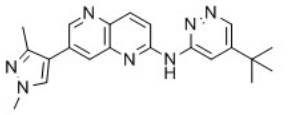
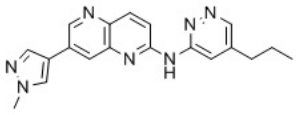
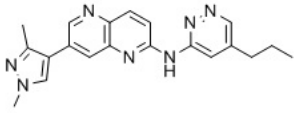
6-((5-Изопропилпиридазин-3-ил)амино)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-4-ол

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,71 (1H, с), 8,52 (1H, ушир.с), 8,41 (2H, с), 8,02 (3H, д, J=17,2 Гц), 3,96 (3H, с), 3,10-3,03 (1H, м), 1,39 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 362.

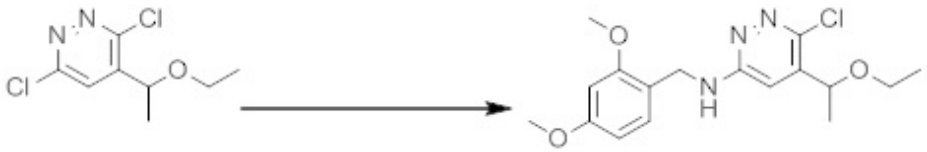
[1796] <Примеры 0916 до 0919>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0554-3.

Пример No		
0916		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.84(1H,d,J=1.8Hz),8.79(1H,brs),8.76(1H,brs),8.26(1H,d,J=9.0Hz),8.05(1H,brs),7.65(1H,s),7.58(1H,d,J=9.0Hz),3.95(3H,s),2.84-2.68(1H,m),2.51(3H,s),1.82-1.68(2H,m),1.38(3H,d,J=6.6Hz),0.96(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):374.
0917		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.04(1H,brs),8.96(1H,brs),8.84(1H,d,J=1.8Hz),8.26(1H,d,J=9.3Hz),8.04(1H,brs),7.65(1H,s),7.58(1H,d,J=9.3Hz),3.95(3H,s),2.50(3H,s),1.46(9H,s). MSm/z(M+H):374.
0918		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 8.88(1H,d,J=2.1Hz),8.81(1H,brs),8.66(1H,brs),8.20(1H,d,J=9.0Hz),8.17(1H,brs),7.97(2H,brs),7.48(1H,d,J=9.0Hz),4.07(3H,s),2.74(2H,t,J=7.2Hz),1.87-1.77(2H,m),1.08(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):346.
0919		^{1}H-NMR($CDCl_3$/CD_3OD=4/1)δ : 8.81(1H,brs),8.78(1H,d,J=2.1Hz),8.66(1H,brs),8.22(1H,d,J=9.3Hz),8.11(1H,d,J=2.1Hz),7.75(1H,s),7.51(1H,d,J=9.3Hz),3.94(3H,s),2.72(2H,t,J=7.2Hz),2.50(3H,s),1.86-1.76(2H,m),1.07(3H,t,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):360.

[1797] <Пример 0920>

<0920-1>

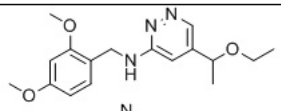
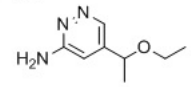
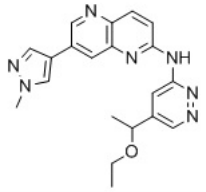


Суспензию 3,6-дихлор-4-(1-этоксиэтил)пиридазина (240 мг), 2,4-диметоксибензиламина (0,280 мл) и карбоната калия (298 мг) в пентан-2-оле (1 мл) перемешивали в течение 17 часов при кипячении с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-5-(1-этоксиэтил)пиридазин-3-амин (176 мг).

MS m/z (M+H): 352.

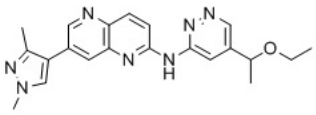
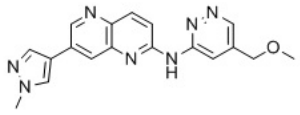
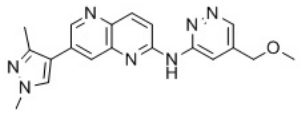
[1798] <0920-2-0920-4>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0559-3, 0559-4 и 0554-3.

Пример No		
0920-2		MSm/z(M+H):318.
0920-3		MSm/z(M+H):168.
0920		
0920-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.79(1H,brs),9.07(1H,brs),8.93(1H,d,J=2.1Hz),8.88(1H,brs),8.26(1H,d,J=9.0Hz),8.13(1H,brs),7.95(1H,s),7.84(1H,s),7.72(1H,d,J=9.0Hz),4.59(1H,q,J=6.6Hz),4.02(3H,s),3.65-3.49(2H,m),1.58(3H,d,J=6.6Hz),1.35(3H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):376.

[1799] <Примеры 0921-0923>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0554-3.

Пример No		
0921		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.27(1H,brs),8.96(1H,brs),8.85(1H,brs),8.41(1H,brs),8.28(1H,d,J=9.3Hz),8.08(1H,brs),7.65(1H,d,J=9.3Hz),7.64(1H,s),4.55(1H,q,J=6.6Hz),3.95(3H,s),3.60-3.48(2H,m),2.50(3H,s),1.55(3H,t,J=6.6Hz),1.31(3H,t,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):390.
0922		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.93(1H,d,J=1.8Hz),8.91(1H,brs),8.87(1H,brs),8.25(1H,d,J=9.0Hz),8.14(1H,brs),7.96(1H,s),7.84(1H,s),7.49(1H,d,J=9.0Hz),4.63(2H,s),4.02(3H,s),3.54(3H,s). MSm/z(M+H):348.
0923		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.90(1H,brs),8.85(2H,brs),8.27(1H,d,J=9.0Hz),8.09(1H,brs),7.65(1H,s),7.56(1H,d,J=9.0Hz),4.60(2H,s),3.95(3H,s),3.54(3H,s),2.52(3H,s). MSm/z(M+H):362.

[1800] <Пример 0924>

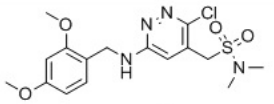
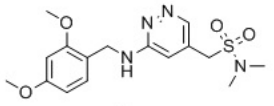
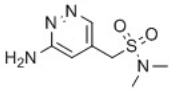
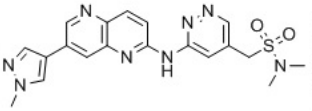
<0924-1>

Трет-бутоксид калия (8,88 г) добавляли к смеси 3,6-дихлорпиридазина (2,94 г), 1-хлор-N,N-диметилметан сульфонамида (2,95 г) и тетрагидрофурана (100 мл) при охлаждении на льду, а затем перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Затем насыщенный водный раствор хлорида аммония и этилацетат добавляли к реакционной смеси, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 1-(3,6-дихлорпиридазин-4-ил)-N,N-диметилметан сульфонамид (751 мг).

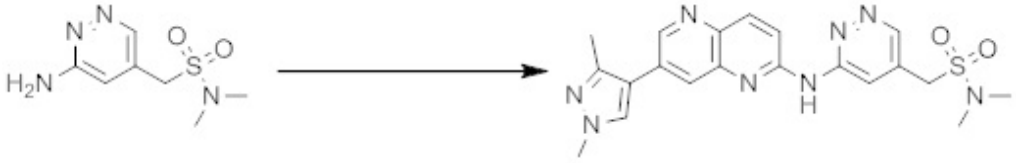
MS m/z (M+H): 270.

[1801] <0924-2-0924-5>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0920-1, 0559-3, 0559-4 и 0015-4.

Пример No		
0924-2		MSm/z(M+H):401.
0924-3		MSm/z(M+H):367.
0924-4		MSm/z(M+H):217.
0924-5		^{1}H-NMR(DMSO-d_6)δ : 10.91(1H,s),9.05(1H,d,J=2.1Hz),8.99(1H,brs),8.91(1H,d,J=2.1Hz),8.40(1H,s),8.25(1H,d,J=9.0Hz),8.24(1H,d,J=2.1Hz),8.08(1H,s),7.69(1H,d,J=9.0Hz),4.68(2H,s),3.93(3H,s),2.85(6H,s). MSm/z(M+H):425.

[1802] <Пример 0925>

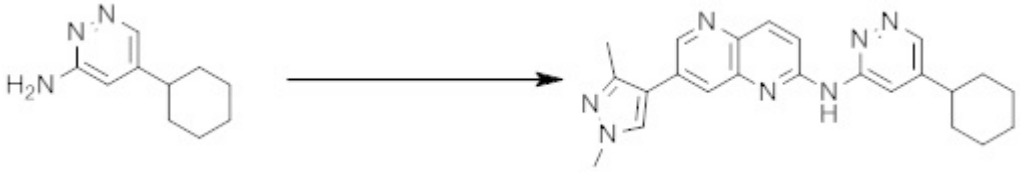


1-(6-((7-(1,3-Диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил)амино)пиридазин-4-ил)-N,N-диметилметан сульфонамид получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,93 (1H, с), 9,09 (1H, ушир.с), 8,89 (2H, ушир.с), 8,26 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,22 (1H, с), 8,16 (1H, ушир.с), 7,67 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,68 (2H, с), 3,84 (3H, с), 2,83 (6H, с), 2,42 (3H, с).

MS m/z (M+H): 439.

[1803] <Пример 0926>

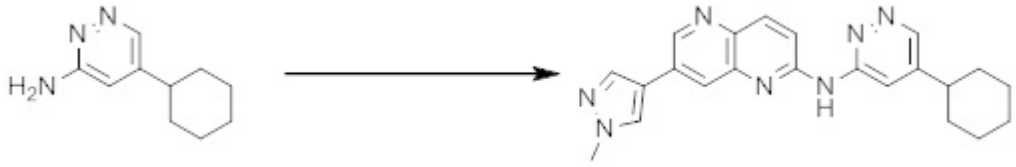


N-(5-Циклогексилпиридазин-3-ил)-7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0554-3.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, ушир.с), 8,77 (1H, ушир.с), 8,73 (1H, ушир.с), 8,26 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,08 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,66 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 3,95 (3H, с), 2,70-2,55 (1H, м), 2,51 (3H, с), 2,08-1,79 (6H, м), 1,62-1,20 (4H, м).

MS m/z (M+H): 362.

[1804] <Пример 0927>



N-(5-Циклогексилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали так же, как описано в примере 0015-4.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,66 (1H, ушир.с), 8,92 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,85 (1H, ушир.с), 8,10 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,25 (1H, д, J=9,3 Гц), 8,12 (1H, д, J=1,8 Гц), 7,95 (1H, с), 7,83 (1H, с), 7,73 (1H,

д, J=9,3 Гц), 4,03 (3H, с), 2,75-2,60 (1H, м), 2,10-1,79 (6H, м), 1,66-1,24 (4H, м).

MS m/z (M+H): 386.

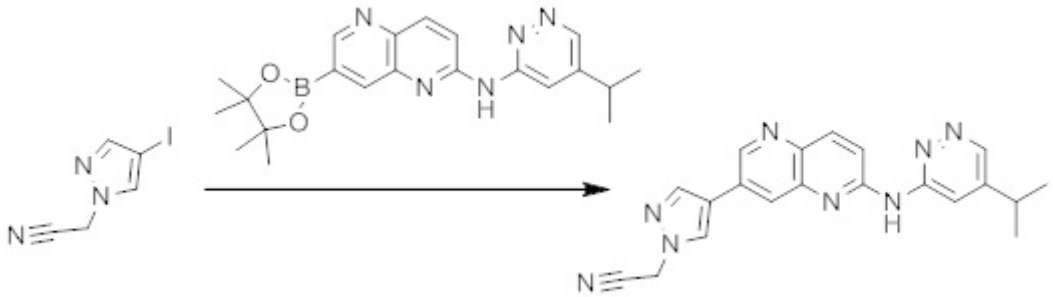
[1805] <Пример 0928>

<0928-1>

Смесь 4-йод-1H-пиразола (1,00 г), бромацетонитрила (1,03 мл), карбоната цезия (3,35 г), ацетонитрила (4 мл) и 1,4-диоксана (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нерастворимое вещество отфильтровывали. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-гексан), получая, таким образом, 2-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил (791 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,61 (1H, с), 7,60 (1H, ушир.с), 5,08 (2H,с).

[1806] <0928-2>

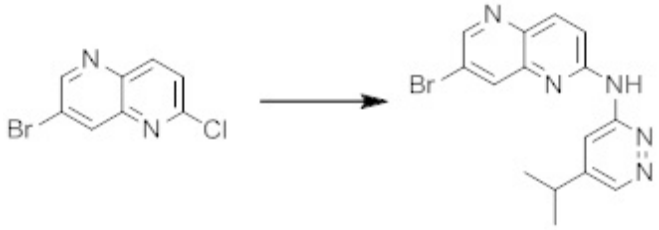


Смесь 2-(4-йод-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрила (9 мг), N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (10)мг, карбоната натрия (7 мг), бис(ди-трет-бутил (4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладия (II) (2 мг), воды (0,1 мл) и 1,2-диметоксиэтана (0,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат), получая, таким образом, 2-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетонитрил (2,0 мг).

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,92 (1H, ушир.с), 8,82 (2H, ушир.с), 8,26 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,12 (1H, ушир.с), 8,05 (1H, с), 8,02 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,20 (2H, с), 3,15-2,96 (1H, м), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 371.

[1807] <Пример 0929>



N,N-Диметилацетамид (75 мл), 5-изопропилпиридазин-3-амин (5,12 г) и трет-амил оксид натрия (9,08 г) добавляли к 7-бром-2-хлор-1,5-нафтиридину (9,58 г), а затем

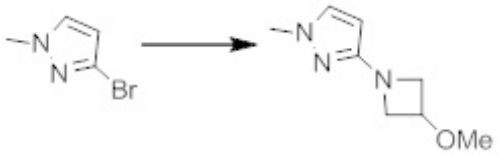
перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), и выпавшее твердое вещество собирали фильтрацией и промывали этанолом, получая, таким образом, 7-бром-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (7,70 г) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,89 (1H, с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,80 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,73 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,48 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,79 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,09-3,00 (1H, м), 1,32 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 344.

[1808] <Пример 0930>

<0930-1>

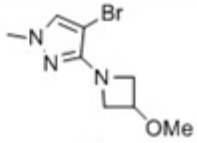
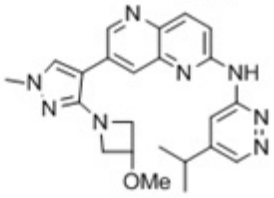


Гидрохлорид 3-метоксиазетидин (160 мг), трет-бутоксид натрия (250 мг), 1,4-диоксан (10 мл) и метансульфонат ((2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия (II) (BRETTPHOS-PD-G3 (торговая марка, произведено Sigma-Aldrich Co. LLC.)) (40 мг) добавляли к 3-бром-1-метил-1H-пиразолу (160 мг), а затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 3-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1-метил-1H-пиразол (41 мг) в виде желтого масляного вещества.

MS m/z (M+H): 168.

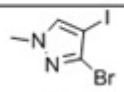
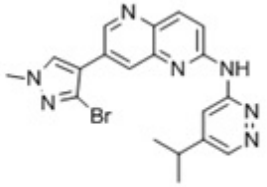
[1809] <0930-2 и 0930-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-2 и 0385-7.

Пример No		
0930-2		MSm/z(M+H):248.
0930 0930-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.66(1H,s),8.97(1H,s),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.05(1H,d,J=2.0Hz),7.70(1H,d,J=9.2Hz),7.49(1H,s),4.29-4.22(1H,m),4.12-4.07(2H,m),3.86(3H,s),3.73(2H,dd,J=8.6,4.6Hz),3.24(3H,s),3.11-3.02(1H,m),1.43(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):431.

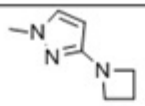
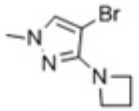
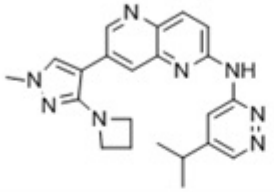
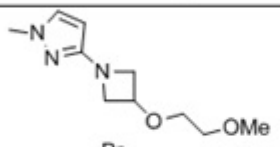
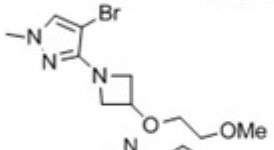
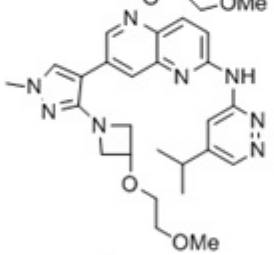
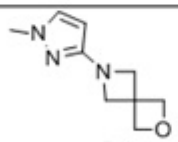
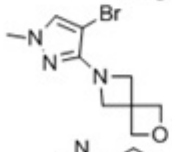
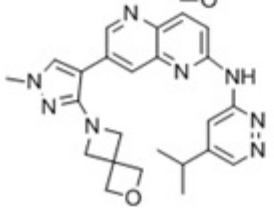
[1810] <Пример 0931>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0886-1 и 0935-3.

Пример No			
	0931-1		MSm/z(M+H):286.
0931	0931-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.96(1H,brs),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.72(1H,brs),8.41(1H,d,J=2.0Hz),8.22(1H,d,J=9.2Hz),7.85(1H,s),7.55(1H,d,J=9.2Hz),4.01(3H,s),3.10-3.01(1H,m),1.41(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):424.

[1811] <Примеры 0932-0934>

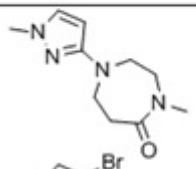
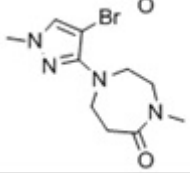
Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0930-1, 0734-2 и 0385-7.

Пример No			
0932	0932-1		MSm/z(M+H):138.
	0932-2		MSm/z(M+H):216.
	0932-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.85(1H,brs),9.01(1H,brs),8.87(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.24(1H,d,J=8.6Hz),8.08(1H,d,J=2.0Hz),7.71(1H,d,J=8.6Hz),7.49(1H,s),3.91(3H,s),3.87(4H,d,J=7.2Hz),3.11-3.02(1H,m),2.34-2.24(2H,m),1.43(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):401.
0933	0933-1		MSm/z(M+H):212.
	0933-2		MSm/z(M+H):290.
	0933-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.94(1H,brs),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.05(1H,d,J=2.0Hz),7.74(1H,brs),7.49(1H,s),4.43-4.35(1H,m),4.10(2H,t,J=7.6Hz),3.85(3H,s),3.77(2H,dd,J=8.6,5.3Hz),3.53-3.47(4H,m),3.33(3H,s),3.11-3.02(1H,m),1.43(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):475.
0934	0934-1		MSm/z(M+H):180.
	0934-2		MSm/z(M+H):258.
	0934-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 10.04(1H,brs),8.98(1H,brs),8.85(1H,d,J=2.0Hz),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.26(1H,d,J=8.6Hz),8.02(1H,d,J=2.0Hz),7.80(1H,d,J=8.6Hz),7.49(1H,s),4.77(4H,d,J=4.6Hz),4.03(4H,s),3.87(3H,d,J=9.2Hz),3.10-3.01(1H,m),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):443.

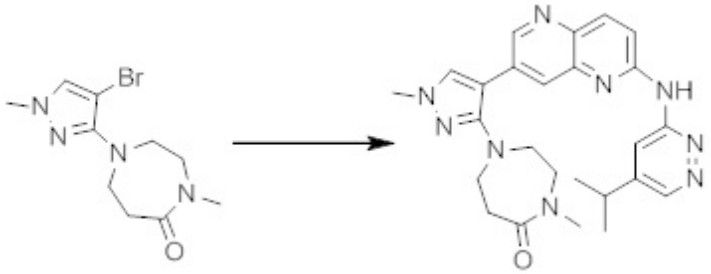
[1812] <Пример 0935>

<0935-1 и 0935-2>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0930-1 и 0734-2.

Пример No.		
0935-1		MSm/z(M+H):209.
0935		
0935-2		MSm/z(M+H):287.

[1813] <0935-3>



N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (13 мг), карбонат натрия (10 мг), 1,4-диоксан (0,9 мл), воду (0,1 мл) и метансульфонат (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2-(2'-амино-1,1'-бифенил))палладия (II) (XPHOS-PD-G3 (торговая марка, произведено Sigma-Aldrich Co. LLC.)) (2 мг) добавляли к 1-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-метил-1,4-диазепан-5-ону (9 мг), а затем перемешивали при 90°C в течение 76 часов. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и осадок очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 1-(4-(6-((5-изопропилпиридазин-3-ил)амино)-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-4-метил-1,4-диазепан-5-он (1,8 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,35 (1H, ушир.с), 9,02 (1H, ушир.с), 8,93 (1H, ушир.с), 8,80 (1H, ушир.с), 8,33 (1H, ушир.с), 8,25 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,65 (1H, ушир.с), 7,60 (1H, с), 3,87 (3H, с), 3,61 (2H, т, J=4,8 Гц), 3,33-3,26 (4H, м), 3,06-2,98 (1H, м), 3,02 (3H, с), 2,83 (2H, т, J=4,8 Гц), 1,40 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 472.

[1814] <Пример 0936>

<0936-1>

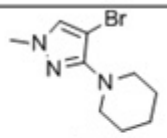
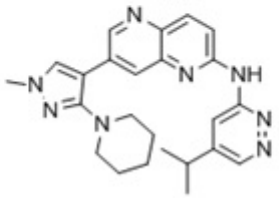
1,5-Дибромпентан (136 мкл), карбонат цезия (814 мг) и N,N-диметилацетамид (3 мл) добавляли к 1-метил-1H-пиразол-3-амину (97 мг), а затем перемешивали при 90°C в течение 3 часов. После того, как к реакционной смеси добавляли воду, полученный продукт экстрагировали три раза этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель дистиллировали при пониженном давлении, и осадок очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат), получая, таким образом, 1-(1-метил-1H-

пиразол-3-ил)пиперидин (91 мг) в виде желтого маслянного вещества.

MS m/z (M+H): 166.

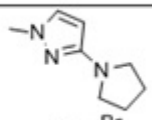
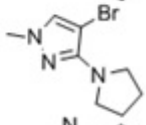
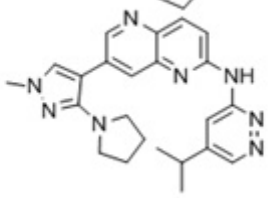
[1815] <0936-2 и 0936-3>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-2 и 0935-3.

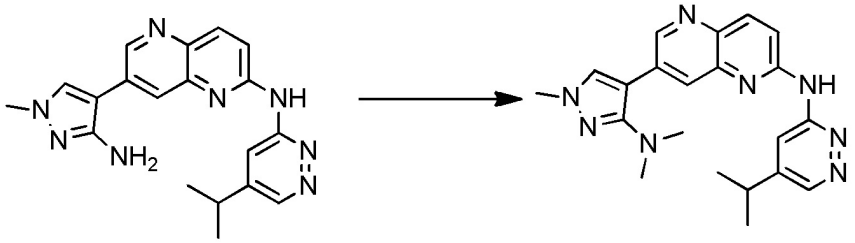
Пример No		
0936-2		MSm/z(M+H):244.
0936 0936-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.04(1H,brs),9.00(1H,d,J=2.0Hz),8.89(1H,brs),8.79(1H,brs),8.47(1H,brs),8.22(1H,d,J=8.9Hz),7.61(1H,s),7.44(1H,d,J=8.9Hz),3.87(3H,s),3.09-2.97(5H,m),1.79-1.71(4H,m),1.69-1.60(2H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):429.

[1816] <Пример 0937>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0936-1, 0734-2 и 0935-3.

Пример No.		
0937-1		MSm/z(M+H):152.
0937-2		MSm/z(M+H):230.
0937 0937-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.20(1H,brs),8.94(1H,d,J=2.0Hz),8.88(1H,d,J=2.0Hz),8.80(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=8.6Hz),8.08(1H,d,J=2.0Hz),7.58(1H,d,J=8.6Hz),7.46(1H,s),3.86(3H,s),3.22(4H,t,J=6.6Hz),3.08-2.99(1H,m),1.90-1.86(4H,m),1.40(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):415.

[1817] <Пример 0938>



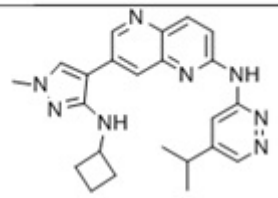
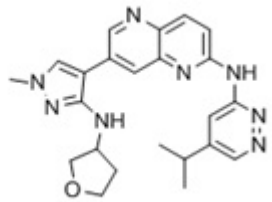
7-(3-(Диметиламино)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0741.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,24 (1H, ушир.с), 9,00 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,93 (1H, ушир.с), 8,81 (1H, ушир.с), 8,26 (1H, ушир.с), 8,24 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,61 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,54 (1H, с), 3,86 (3H, с), 3,09-3,00 (1H, м), 2,79 (6H, с), 1,41 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 389.

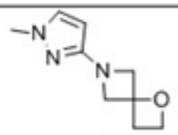
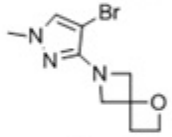
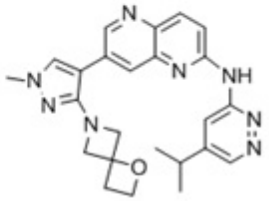
[1818] <Примеры 0939 и 0940>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0830.

Пример No.		
0939		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.91(2H,brs),8.85(1H,d,J=2.0Hz),8.80(1H,brs),8.24(1H,d,J=9.2Hz),8.12(1H,brs),7.53(1H,d,J=9.2Hz),7.49(1H,s),4.24-4.15(1H,m),3.93(1H,d,J=7.3Hz),3.84(3H,s),3.08-2.99(1H,m),2.50-2.42(2H,m),1.89-1.69(4H,m),1.41(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):415.
0940		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.86(1H,brs),8.98(1H,brs),8.83(1H,d,J=2.0Hz),8.77(1H,brs),8.22(1H,d,J=8.9Hz),8.09(1H,d,J=2.0Hz),7.71(1H,d,J=8.9Hz),7.51(1H,s),4.41-4.32(1H,m),4.05-3.95(3H,m),3.91-3.79(5H,m),3.07-2.98(1H,m),2.39-2.26(2H,m),1.41(6H,d,J=7.2Hz). MSm/z(M+H):431.

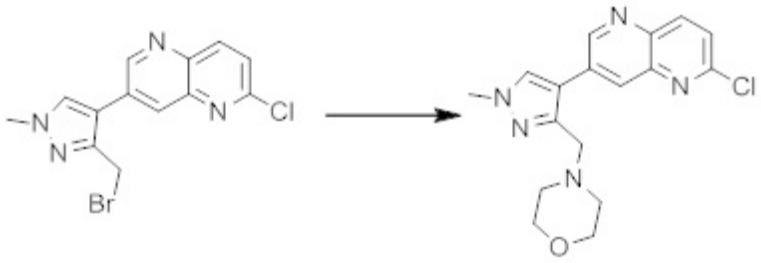
[1819] <Пример 0941>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0930-1, 0734-2 и 0935-3.

Пример No.		
0941	0941-1 	MSm/z(M+H):180.
	0941-2 	MSm/z(M+H):260.
	0941-3 	^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.19(1H,brs),8.92(1H,brs),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=9.2Hz),8.03(1H,d,J=2.0Hz),7.60(1H,d,J=9.2Hz),7.48(1H,s),4.48(2H,t,J=7.3Hz),4.12-4.00(4H,m),3.85(3H,s),3.10-3.00(1H,m),2.87(2H,t,J=7.3Hz),1.41(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):443.

[1820] <Пример 0942>

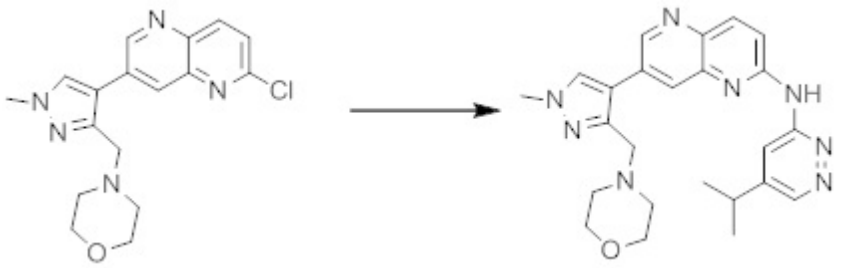
<0942-1>



Морфолин (6 мкл), карбонат калия (16 мг) и ацетонитрил (1 мл) добавляли к 7-(3-(бромметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-хлор-1,5-нафтиридину (20 мг), а затем перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Растворитель реакционной смеси дистиллировали при пониженном давлении, и осадок очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 4-((4-(6-хлор-1,5-нафтиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил)морфолин (7 мг) в виде белого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 344.

[1821] <0942-2>



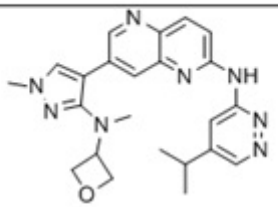
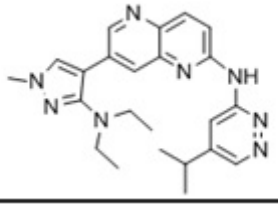
N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-3-(морфолинометил)-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде белого твердого вещества так же, как описано в примере 0485-2.

^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,15 (1H, ушир.с), 9,06 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,94 (1H, с), 8,84 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,28 (1H, д, J=8,9 Гц), 8,26 (1H, с), 7,85 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,69 (1H, с), 3,99 (3H, с), 3,72 (4H, т, J=4,0 Гц), 3,65 (2H, с), 3,08-2,99 (1H, м), 2,58 (4H, ушир.с), 1,42 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 445.

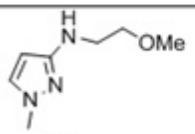
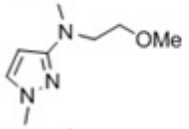
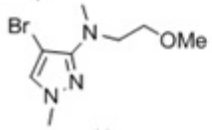
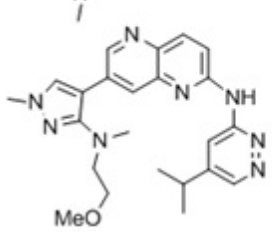
[1822] <Примеры 0943 и 0944>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0830.

Пример No		
0943		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.04(1H,d,J=2.0Hz),8.94(1H,brs),8.81(1H,d,J=2.0Hz),8.35(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,d,J=9.2Hz),7.61-7.54(2H,m),4.83(2H,t,J=6.9Hz),4.70(2H,t,J=6.3Hz),4.59-4.50(1H,m),3.83(3H,s),3.09-3.00(1H,m),2.63(3H,s),1.43(6H,d,J=6.6Hz). MS m/z(M+H):431.
0944		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.03(1H,d,J=2.0Hz),8.99(1H,brs),8.79(1H,brs),8.40(1H,brs),8.23(1H,d,J=8.6Hz),7.58(1H,s),7.52(1H,brs),3.87(3H,s),3.15(4H,q,J=7.3Hz),3.07-2.98(1H,m),1.41(6H,d,J=7.3Hz),1.10(6H,t,J=7.3Hz). MS m/z(M+H):417.

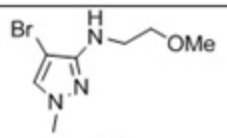
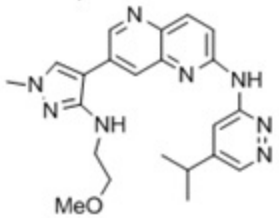
[1823] <Пример 0945>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0936-1, 0741, 0734-2 и 0935-3.

Пример No			
0945	0945-1		MSm/z(M+H):156.
	0945-2		MSm/z(M+H):170.
	0945-3		MSm/z(M+H):250.
	0945-4		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.07(1H,brs),9.00(1H,d,J=2.0Hz),8.93(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,d,J=2.0Hz),8.25(1H,s),8.23(1H,d,J=8.6Hz),7.57(1H,d,J=8.6Hz),7.53(1H,s),3.86(3H,s),3.58(2H,t,J=6.3Hz),3.31-3.26(5H,m),3.09-2.99(1H,m),2.85(3H,s),1.42(6H,d,J=6.6Hz). MSm/z(M+H):433.

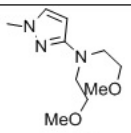
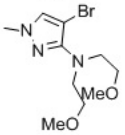
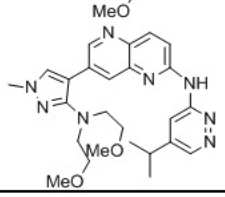
[1824] <Пример 0946>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0734-2 и 0935-3.

Пример No			
0946	0946-1		MSm/z(M+H):234.
	0946-2		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.59(1H,brs),8.96(1H,brs),8.86(1H,d,J=2.0Hz),8.82(1H,d,J=2.0Hz),8.24(1H,d,J=8.9Hz),8.10(1H,d,J=2.0Hz),7.67(1H,d,J=8.9Hz),7.49(1H,s),4.24(1H,t,J=5.9Hz),3.84(3H,s),3.64(2H,t,J=5.0Hz),3.54-3.47(2H,m),3.36(3H,s),3.09-3.00(1H,m),1.41(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):419.

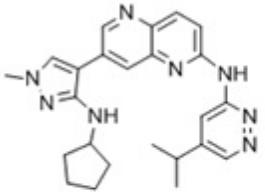
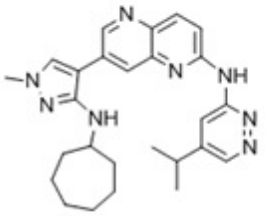
[1825] <Пример 0947>

Следующие соединения получали так же, как описано в примерах 0936-1, 0734-2 и 0935-3.

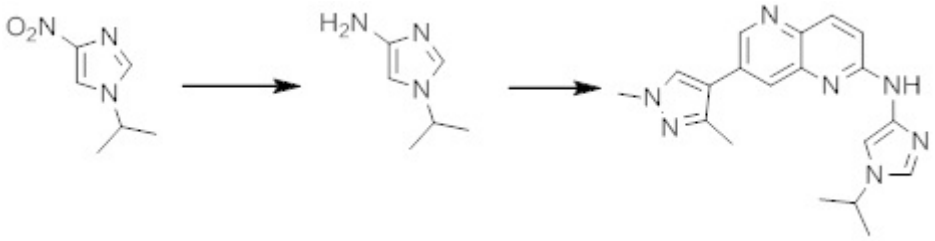
Пример No			
0947	0947-1		MSm/z(M+H):214.
	0947-2		MSm/z(M+H):292.
	0947-3		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.34(1H,brs),9.03(1H,d,J=2.0Hz),8.97(1H,brs),8.81(1H,d,J=2.0Hz),8.30(1H,d,J=2.0Hz),8.24(1H,d,J=9.2Hz),7.61(1H,brs),7.54(1H,s),3.86(3H,s),3.53(4H,t,J=6.0Hz),3.37(4H,t,J=6.0Hz),3.27(6H,s),3.09-3.00(1H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):477.

[1826] <Примеры 0948 и 0949>

Следующие соединения получали так же, как описано в примере 0830.

Пример No.		
0948		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 9.68(1H,brs),9.02(1H,brs),8.85(1H,d,J=2.0Hz),8.81(1H,brs),8.23(1H,d,J=8.6Hz),8.11(1H,brs),7.69(1H,brs),7.49(1H,s),4.09-4.02(1H,m),3.84(3H,s),3.73(1H,brs),3.09-2.99(1H,m),2.11-2.04(2H,m),1.75-1.56(6H,m),1.41(6H,d,J=6.9Hz). MSm/z(M+H):429.
0949		^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ : 8.97(1H,brs),8.85(1H,d,J=2.0Hz),8.80(1H,brs),8.23(1H,d,J=8.6Hz),8.12(1H,brs),7.55(1H,brs),7.48(1H,s),3.84(3H,s),3.74(1H,brs),3.07-2.98(1H,m),2.12-2.05(2H,m),1.66-1.49(10H,m),1.42(6H,d,J=7.3Hz). MSm/z(M+H):457.

[1827] <Пример 0950>

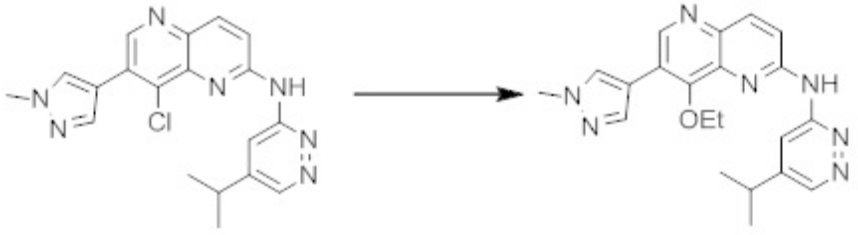


Смесь 1-изопропил-4-нитро-1H-имидазола (18 мг) и 2-метилтетрагидрофурана (3 мл) взаимодействовала в течение 3 минут с помощью устройства проточного типа для реакции гидрирования (1 бар, 1,0 мл/мин, 30°C, 10% Pd/C). Смесь трис (дибензилиденацетон)дипалладия (0) (5 мг), 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (6 мг) и 2-метилтетрагидрофурана (0,5 мл)), который перемешивали при 120°C в течение 5 минут добавляли к реакционной смеси, а затем перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нерастворимое вещество отфильтровывали, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат-метанол, NH силикагель), получая, таким образом, 7-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-изопропил-1H-имидазол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (2,4 мг) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 10,00 (1H, ушир.с), 8,71 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,17 (1H, с), 8,08 (1H, с), 7,99 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,82 (1H, с), 7,71 (1H, ушир.с), 7,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,50-4,41 (1H, м), 3,84 (3H, с), 2,41 (3H, с), 1,48 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 348.

[1828] <Пример 0951>



8-Этокси-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде коричневого твердого вещества так же, как описано в примере 0355-1.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,92 (1H, с), 8,75 (2H, д, J=19,8 Гц), 8,31 (1H, с), 8,19-8,16 (2H, м), 7,63 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,63 (2H, кв., J=7,3 Гц), 4,00 (3H, с), 3,08-3,06 (1H, м), 1,41 (9H, м).

MS m/z (M+H): 380.

[1829] <Пример 0952>

<0952-1>

Смесь 8-хлор-2-метокси-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридина (374 мг), 1,4-диоксана (8 мл) и 6 моль/л хлористоводородной кислоты (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Воду добавляли к полученному остатку, и полученный продукт нейтрализовали гидрокарбонатом натрия. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой и хлороформом, получая, таким образом, 8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ол (264 мг) в виде белого твердого вещества.

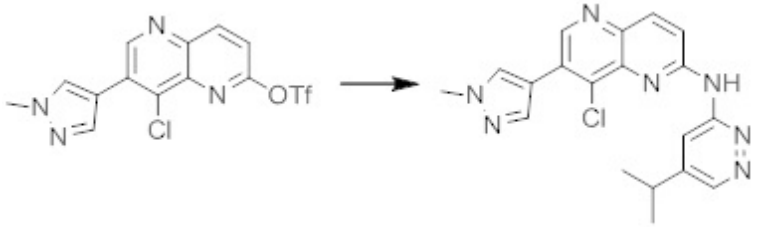
MS m/z (M+H): 261.

[1830] <0952-2>

Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (255 мкл) добавляли к смеси 8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ола (264 мг), триэтиламина (0,43 мл) и дихлорметана (10 мл) при температуре от около 0°C до 5°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем к реакционной смеси добавляли водный раствор насыщенного гидрокарбоната натрия и этилацетат, органический слой собирали путем разделения, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия, и растворитель дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан-этилацетат-метанол), получая, таким образом, 8-хлор-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-ил трифторметансульфонат (320 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

MS m/z (M+H): 393.

[1831] <0952-3>



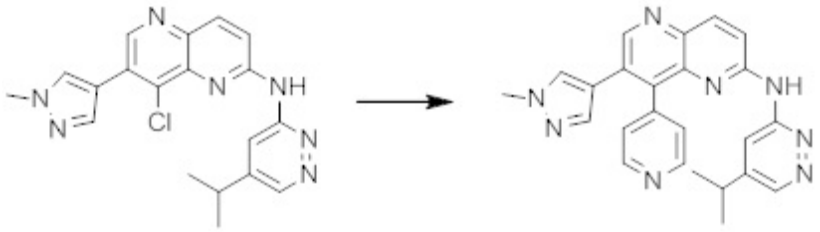
8-Хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества так же, как описано в примере 0646-3.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6) δ: 11,05 (1H, с), 9,26 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,99 (1H, с), 8,88 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,57 (1H, с), 8,28 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,19 (1H, с), 7,64 (1H, д, J=9,2 Гц), 3,97 (3H, с),

3,07-2,98 (1H, м), 1,34 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 380.

[1832] <Пример 0953>

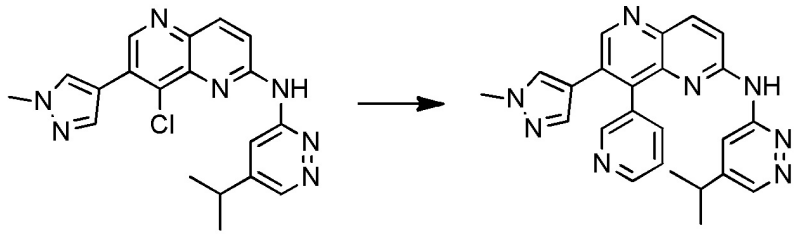


Смесь 8-хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амина (9,6 мг), 4-пиридилбороновой кислоты (6,9 мг), комплекс дихлорид-дихлорметан 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) (2,3 мг), трифосфата калия (17,1 мг), 1,2-диметоксиэтана (1,9 мл) и воды (0,1 мл) перемешивали при 130°C в течение 1 часа, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(пиридин-4-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин (4,6 мг) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,91 (1H, с), 8,73-8,72 (2H, м), 8,66 (1H, с), 8,26 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,02 (1H, с), 7,54-7,51 (4H, м), 7,13 (1H, с), 3,83 (3H, с), 2,40-2,38 (1H, м), 1,16 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 423.

[1833] <Пример 0954>

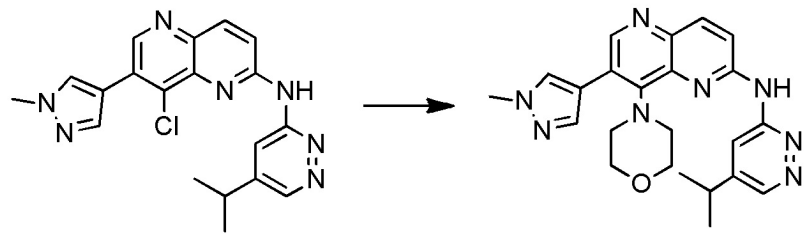


N-(5-Изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-(пиридин-3-ил)-1,5-нафтиридин-2-амин получали в виде коричневого твердого вещества так же, как описано в примере 0953.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,92 (1H, с), 8,71-8,66 (2H, м), 8,55 (1H, с), 8,27 (1H, д, J=9,2 Гц), 8,02 (1H, с), 7,91-7,87 (1H, м), 7,65-7,46 (3H, м), 7,06 (1H, с), 3,83 (3H, с), 2,48-2,45 (1H, м), 1,16 (6H, д, J=7,3 Гц).

MS m/z (M+H): 423.

[1834] <Пример 0955>



Смесь 8-хлор-N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,5-

нафтиридин-2-амина (5,3 мг) и морфолина (1 мл) перемешивали при 150°C в течение 1,5 часов, и дополнительно перемешивали при 160°C в течение 14 часов, используя микроволновый реакционный аппарат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (метанол-этилацетат, NH силикагель), получая, таким образом, N-(5-изопропилпиридазин-3-ил)-7-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-8-морфолино-1,5-нафтиридин-2-амин (2,0 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^{1}H-ЯМР (CD_3OD) δ: 8,80 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,65 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,19-8,17 (2H, м), 8,02 (1H, с), 7,77 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,01 (3H, с), 3,80-3,79 (4H, м), 3,51-3,48 (4H, м), 3,19-3,14 (1H, м), 1,37 (6H, д, J=6,6 Гц).

MS m/z (M+H): 431.

[1835] Затем, использование соединения по изобретению будет описано в следующих тестовых примерах.

[1836] Тестовый пример 1: ферментный анализ PI3Kα

В ферментном анализе PI3Kα использовали продукт (производство Carna Biosciences, Inc.), полученный путем биотинилирования белка PI3Kα человека, полученного с помощью бакуловирусной экспрессионной системы. Кроме того, для детекции ферментативной активности использовали киназный анализ «ADP-GLO KINASE ASSAY» (торговое название, производство PROMEGA Corporation).

[1837] 10 мкл реакционной жидкости (4,5 нмоль/л PI3Kα, 40 ммоль/л Трис-HCl, 20 ммоль/л $MgCl_2$, 0,1% BSA, pH 7,5), содержащей белок PI3Kα человека и тестрируемое соединение с заранее заданной концентрацией, оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 5 мкл смеси жидкого L-α-фосфатидилинозитол 4,5-дифосфата (PIP2) (производство Sigma-Aldrich Co. LLC.) и ATP (производство Sigma-Aldrich Co. LLC.), которые представляют собой субстраты, так, что конечные концентрации составили 50 мкмоль/л и 100 мкмоль/л, соответственно, и проводили ферментативную реакцию, оставляя на 60 минут при 25°C.

[1838] После реакции ферментативную реакцию останавливали, добавляя 15 мкл ADP-GLO REAGENT (торговое название, производство PROMEGA Corporation) и оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 60 минут. Затем добавляли 30 мкл киназный реагент для детекции «KINASE DETECTION REAGENT» (торговое название, производство PROMEGA Corporation), а затем оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 40 минут, и полученнный путем ферментативной реакции ADP определяли количество с помощью интенсивности излучения.

Для измерения интенсивности излучения использовали ENVISION (торговое название, производство Perkin Elmer Inc.).

[1839] Тестовый пример 2: ферментативный анализ ERK2 (1)

В ферментативном анализе ERK2 использовали слитый белок глютатион S-трансферазы (GST) и ERK2 человека (производство Carna Biosciences, Inc.), который получали, используя экспрессионную систему E.coli.

12 мкл реакционной жидкости (2,5 нмоль/л ERK2, 100 ммоль/л Hepes, 10 ммоль/л $MgCl_2$, 1,5 ммоль/л DTT, 0,003% Brij35, pH 7,5), содержащей белок ERK2 и тестируемое соединение с заранее определенной концентрацией, оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 3 мкл смеси жидкого FL-PEPTIDE8 (5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH) (производство Caliper Life Sciences), который является субстратом пептида, и ATP (производство Sigma-Aldrich Co. LLC.), так что конечная концентрация составила 4,25 мкмоль/л и 43,1 мкмоль/л, соответственно,

и проводили ферментативную реакцию, оставляя на 120 минут при 25°C.

После реакции ферментативную реакцию останавливали, добавляя 30 мкл жидкости для остановки реакции) (100 ммоль/л HEPES, 11,2 ммоль/л EDTA, 5,6% Brij35, pH 7,5), содержащей 0,5% реагента для покрытия «COATING REAGENT 8» (торговое название, производство Perkin Elmer Inc.). Затем фосфорилированный пептид и нефосфорилированный пептид разделяли, используя реагент LABCHIP EZ READER (товарное название, производство Caliper Life Sciences), и расчитывали пропорцию фосфорилированного пептида.

[1840] Тестовый пример 2: Ферментативный анализ ERK2 (2)

В ферментативном анализе ERK2 использовали слитый белок глютатион S-трансферазы (GST) и ERK2 человека (производство Carna Biosciences, Inc.), который получали, используя экспрессионную систему E.coli.

12 мкл реакционной жидкости (1,25 нмоль/л ERK2, 100 ммоль/л Hepes, 10 ммоль/л $MgCl_2$, 1,5 ммоль/л DTT, 0,003% Brij35, pH 7,5), содержащей белок ERK2 и тестируемое соединение с заранее определенной концентрацией, оставляли отстаиваться при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляли 3 мкл смеси жидкого FL-PEPTIDE8 (5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH) (производство Caliper Life Sciences), который является субстратом пептида, и ATP (производство Sigma-Aldrich Co. LLC.), так что конечная концентрация составила 4,25 мкмоль/л и 43,1 мкмоль/л, соответственно, и проводили ферментативную реакцию, оставляя на 120 минут при 25°C.

После реакции ферментативную реакцию останавливали, добавляя 30 мкл жидкости для остановки реакции) (100 ммоль/л HEPES, 11,2 ммоль/л EDTA, 5,6% Brij35, pH 7,5), содержащей 0,5% реагента для покрытия «COATING REAGENT 8» (торговое название, производство Perkin Elmer Inc.). Затем фосфорилированный пептид и нефосфорилированный пептид разделяли, используя реагент LABCHIP EZ READER (товарное название, производство Caliper Life Sciences), и расчитывали пропорцию фосфорилированного пептида.

[1841] Ингибиторную активность соединений оценивали с помощью IC_{50} (50% ингибиторная концентрация). IC_{50} расчитывали, используя XLFIT (торговое название, производство ID Business Растворs).

Результаты показаны в таблице 1-1 - 1-10.

[1842] Критерии оценки

+++ $IC_{50} < 1$ мкмоль/л

++ 1 мкмоль/л $\leq IC_{50} < 10$ мкмоль/л

+ 10 мкмоль/л $\leq IC_{50} < 50$ мкмоль/л

[1843] [Таблица 1-1]

[Таблица 1-1]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0001	+++	+++		0051	++	+++	
0002	+++	+++		0052	++	+++	
0003	++	+++		0053	++	+++	
0004	+++	+++		0054	+++	+++	
0005	+++			0055	++	+++	
0006	+++	+++		0056	+	+++	
0007	+++	+++		0057	+	++	
0008	+++	++		0058	++	+++	
0009	++	++		0059	++	+++	
0010	++	+++		0060	+	+++	
0011	+++	++		0061	++	+++	
0012	+++	++		0062	++	+++	
0013	+++	++		0063	+++	+++	
0014	+++	+++	+++	0064	++	+++	
0015	+++	+++	+++	0065	++	+++	
0016	+++	+++	+++	0066	+++	+++	
0017	+++	+++	+++	0067	+++	+++	
0018	+++	+++	+++	0068	++	+++	
0019	+++	+++		0069	+	++	
0020	+++	+++		0070	+++	+++	
0021	+++	+++	+++	0071	+++	+++	+++
0022	++	+		0072	+++	+++	+++
0023	++	++		0073	+++	+++	
0024	++	+		0074	+++	+++	
0025	++	+++	+++	0075	+++	++	
0026	+++	+++	+++	0076	+++	+++	
0027	+++	+++	+++	0077	++	++	
0028		+++		0078	+++	+++	
0029	+++	+++		0079	++	+++	
0030	+++	+++		0080		+++	
0031		++		0081	++	+++	
0032	+++	+++	+++	0082	+++	+++	
0033	++	++		0083	+++	+++	
0034	++			0084	+++	+++	+++
0035	+++	++		0085	+++	+++	+++
0036	++	++		0086	+++	+++	+++
0037	++	+++		0087	+++	+++	+++
0038	+	++		0088	+++	+++	+++
0039		+++		0089	+++	+++	+++
0040	+	+++		0090	+++	+++	+++
0041	+	+++		0091	+++	+++	+++
0042		+		0092	++	+++	+++
0043	++	+++		0093	++	+++	+
0044		++		0094	+++	+	+
0045	+	+++		0095	+++	+++	++
0046	++	+++		0096	+++	+++	+++
0047	+++			0097	+++	+++	
0048	++	+++		0098	+++	+++	
0049		++		0099	+++	+++	
0050	++	+++		0100	++	+++	

[1844] [Таблица 1-2]

[Таблица 1-2]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0101	+++	+++		0151	+	+++	++
0102	+++	+++		0152	++	+++	
0103	+++	+++		0153	++	+++	
0104	++	+++		0154	++	+++	
0105	+++	+++		0155	++		
0106	+++	+++		0156	+++	+++	
0107	+++	+++		0157	+++	+++	+++
0108	++	+++		0158	+++	+++	++
0109	+++	++		0159	+++	+++	+++
0110	+++	+++		0160	+++	+++	+++
0111		+++	+++	0161	+++	+++	+++
0112	+++	+++	+++	0162	+++	+++	+++
0113		+++	+++	0163	+++	+++	+++
0114	+++	+++	+++	0164		+++	
0115	+++	+++	+++	0165	+	+++	
0116	+++	+++	+++	0166	++	+++	
0117	+++	+++	+++	0167	+++	+++	+++
0118	+++	+++	+++	0168		+++	
0119	+++	+++		0169		+++	+++
0120	+++	+++	+++	0170	++	+++	+++
0121	+++	+++	+++	0171	+	+++	
0122	+++	+++	+++	0172	+++	+++	+++
0123	+++	+++		0173	++	+++	+++
0124	+++	+++	++	0174		+++	
0125	+++	+++		0175	+++	+++	
0126	+++	+++		0176	+++	+++	
0127	++	+++		0177	+++	+++	
0128	+++	+++		0178	+++	+++	
0129	+++	+++	++	0179	+++	+++	
0130	+++	+++	+++	0180	++	+++	
0131	+++	+++	+++	0181	+++	+++	
0132	+++	+++	+++	0182	++	+++	
0133	+++	+++	+++	0183	++	+++	
0134	+++	+++	+++	0184	++	+++	
0135	+++	+++	++	0185	+++	+++	
0136	+++	+++		0186	+++	+++	
0137	+++	+++	+++	0187	+++	+++	
0138	+++	+++	+++	0188	+++	+++	
0139	+++	+++	+++	0189	+++	+++	+++
0140	+++	+++	+++	0190	++	+++	
0141	++	++		0191	+++	+++	
0142	+++	+++	+++	0192	+++	+++	
0143	++	+++		0193	+++	+++	
0144	+++	+++		0194	++	+++	
0145	+++	+++	+++	0195	++	+++	
0146	+++	+++		0196	++	+++	
0147	+++	+++	+++	0197	+++	+++	
0148	+++	+++	+++	0198		+++	
0149		++		0199	++	++	
0150	+++	+++	++	0200	++	++	

[1845] [Таблица 1-3]

[Таблица 1-3]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0201	++	+++		0251	++	+++	+++
0202	+	+++		0252	++	+++	+++
0203		+++		0253	++	+++	+++
0204		+++		0254	+++	+++	
0205	+++	+++		0255	++	+++	
0206	+	+++		0256	+++	+++	
0207	+++	+++		0257	++	+++	+++
0208	+++	+++		0258	+++	+++	+++
0209	+++	+++		0259	+++	+++	
0210	+++	+++		0260	+++	+++	
0211		+++		0261	+++	+++	+++
0212		+++		0262	+++	+++	+++
0213		+++		0263	+++	+++	
0214	++	+++	+++	0264	++	+++	
0215	++	+++	+++	0265	+++	+++	+++
0216		+++		0266	+++	+++	+++
0217		+++	+++	0267	+++	+++	+++
0218		+++		0268	+++	+++	
0219	+	++		0269	+++	+++	
0220	+++	++		0270	+++	+++	
0221	+++	+++		0271		+++	
0222	+++	+++		0272	++	+++	
0223	++	+++		0273	+++	+++	
0224	+++	+++		0274	+++	++	
0225	++	+++		0275	+++	+++	
0226	++	+++	+++	0276	+++	+++	++
0227	+++	+++	+++	0277	++	++	
0228	+++	+++		0278	+++	+++	
0229	+++	+++		0279	+++	+++	
0230		+++		0280	+	++	
0231	+++	+++		0281	++	++	
0232	+++	+++		0282	++	++	
0233	+++	+++		0283	+++	+++	
0234	+++	+++		0284	+++	++	
0235	+++	+++	+++	0285	+++	+++	
0236	+++	+++	+++	0286	++	++	
0237	+++	+++		0287	+++	+++	
0238	+++	+++		0288	+++	+++	
0239	+++	+++		0289	+++	++	
0240	+++	+++	+++	0290	+++	+++	+++
0241	++	+++	+++	0291	+++	+++	+++
0242	+++	+++	+++	0292	+++	+++	+++
0243	+++	+++	+++	0293	+++	+++	+++
0244	+++	+++		0294	+++	+++	+++
0245	+++	+++		0295	+++	+++	+++
0246	++	+++	+++	0296	+++	+++	
0247	++	+++	+++	0297	+++	+++	
0248	++	+++	+++	0298	+++	+++	
0249	+++	+++		0299	+	+++	
0250	+++	+++	+++	0300	++	+++	

[1846] [Таблица 1-4]

[Таблица 1-4]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0301	+++	+++		0351	+++	+++	+++
0302	+++	+++		0352	+++	+++	+++
0303	+++	+++	+++	0353	+++	+++	+++
0304	+++	+++		0354	+++	+++	+++
0305	+++	+++		0355	+++	+++	+++
0306	+++	+++		0356	+++	+++	+++
0307	+++	+++		0357		++	++
0308	++	+++		0358	+++	+++	+++
0309	++	+++		0359	+++	+++	++
0310	++	+++		0360	+++	+++	+++
0311	++	+++	+++	0361	++	+++	
0312	+++	+++		0362	+++	+++	
0313	++	+++		0363	+++	+++	
0314	++	+++		0364	+++	+++	+++
0315	++	+++		0365	+++	+++	+++
0316	+++	+++	+++	0366	+++	+++	
0317	+++	+++		0367	+++	+++	
0318	+++	+++	+++	0368	+++	+++	+++
0319	+++	+++		0369	++	+++	
0320	+++	+++	+++	0370	+++	+++	+++
0321	+++	+++	+++	0371	+++	+++	
0322	+++	+++	+++	0372	++	+++	+++
0323	+++	+++		0373	+++	+++	
0324	+++	+++		0374	+++	+++	
0325	+++	+++		0375	+++	+++	
0326	+++	+++		0376	+++	+++	
0327	++	+++	+++	0377	+++	+++	
0328		+++		0378	+++	+++	
0329	+++	+++		0379	+++	+++	
0330	++	+++		0380	+++	+++	
0331		++		0381	+++	+++	
0332	+	+++		0382	+++	+++	+++
0333	++	+++		0383	++	+++	+++
0334	+++	+++		0384	+++	+++	+++
0335	+	+++		0385	+++	+++	
0336	+++	+++	+++	0386	+++	+++	
0337	+++	+++	+++	0387	+++	+++	
0338	+++	+++	+++	0388	++	+++	
0339	+++	+++	+++	0389	+++	+++	
0340		+++		0390	+++	+++	
0341	+++	+++	+++	0391	+++	+++	
0342	+++	+++	+++	0392	+++	+++	
0343	+++	+++	+++	0393	++	+++	
0344	+++	+++	+++	0394	+++	+++	
0345	+++	+++	+++	0395	+++	+++	
0346	+++	+++	+++	0396	+	+++	
0347	+++	+++	+++	0397	+++	+++	
0348	++	+++	+++	0398	+++	+++	
0349		+++	++	0399	++	+++	
0350	++	+++	+++	0400	+++	+++	

[1847] [Таблица 1-5]

[Таблица 1-5]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0401	+++	+++	+++	0451	+++		+++
0402	+++	+++	+++	0452	+++		+++
0403	+++	+++	+++	0453	+++		+++
0404	+++	+++		0454	+++		+++
0405	+++	+++		0455	+++		+++
0406	+++	+++		0456	+++		+++
0407	++	+++		0457	+++		+
0408		+++		0458	+++		+
0409	+++	++		0459	+++		+++
0410	+++		+++	0460	+++		+++
0411	+++		+++	0461	+++		+++
0412	+++		+++	0462	+++		+++
0413	+++		+++	0463	+++		+++
0414	+++		+++	0464	+++		+++
0415	+++		+++	0465	+++		+++
0416	+++		+++	0466	+++		+++
0417	+++		+++	0467	+++		+++
0418	+++		+++	0468	+++		+++
0419	+++		+++	0469	+++		+++
0420	+++		+++	0470	+++		+++
0421	+++		+++	0471	+++	+++	+++
0422	+++		+++	0472	+++	+++	+++
0423	+++		+++	0473	+++	+++	+++
0424	+++		+++	0474	+++	+++	+++
0425	+++		+++	0475	+++	+++	+++
0426	+++		+++	0476	+++	+++	
0427	+++		+++	0477	+++	+++	
0428	+++		+++	0478	+++		+++
0429	+++		+++	0479	+++		+++
0430	+++		+++	0480	+++		+++
0431	+++		+++	0481	++		+++
0432	+++		+++	0482	+++		+++
0433	+++		+++	0483	+++		+++
0434	+++		+++	0484	+++		+++
0435	+++		+++	0485	+++		+++
0436	+++		+++	0486	+++		+++
0437	+++		+++	0487	+++		+++
0438	+++		+++	0488	+++		+++
0439	+++		+++	0489	+		++
0440	+++		+++	0490	+++		+++
0441	+++		+++	0491	+++		+++
0442	+++		+++	0492	+++		+++
0443	+++		+++	0493	+++		+++
0444	+++		+++	0494	+++		+++
0445	+++		+++	0495	+++		+++
0446	+++		+++	0496	+++		+++
0447	+++		++	0497	++		+++
0448	+++		++	0498	+++		+++
0449	+++		+++	0499	+++		+++
0450	+++		+++	0500	+++		+++

[1848] [Таблица 1-6]

[Таблица 1-6]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0501	++		++	0551	+++		+
0502	+++		+++	0552	+++		+++
0503	+++		+++	0553	+++		+++
0504	+++		+++	0554	+++		+++
0505	++		+++	0555	+++		+++
0506	++		+++	0556	+++		+++
0507	+++		+++	0557	+++		+++
0508	+++		+++	0558	+++		+++
0509	++		+++	0559	+		+++
0510	++		+++	0560	+++		+++
0511	++		+++	0561	+++		+++
0512	++		+++	0562	+++		+++
0513			+++	0563	+++		+++
0514	++		+++	0564	+++		+++
0515	+++		+++	0565	+++		+++
0516	+			0566	+++		+++
0517	+++		+++	0567	+++		+++
0518	+++		+++	0568	+++		+++
0519	++		+++	0569	+++		+++
0520	++		+++	0570			+++
0521	+++		+++	0571	+++		+++
0522	+++		+++	0572	+++		+++
0523	+++		+++	0573	+++		+++
0524	+		+++	0574	++		+++
0525	+++		+++	0575	+++		+++
0526	+++		+++	0576	+++		+++
0527	+++		++	0577	+++		+++
0528	+++		+++	0578	+++		+++
0529	+++		+++	0579	+++		+++
0530	+++		+++	0580	+++		+++
0531	+++		+++	0581	+++		+++
0532	+++		+++	0582	+++		+++
0533	+++		+++	0583	+++		+++
0534	+++		+++	0584	+++		+++
0535	+++		+++	0585	+++		+++
0536	+++		+++	0586	+++		+++
0537	+++		+++	0587	+++		+++
0538	+++		+++	0588	++	+++	+++
0539	+++		+++	0589	+++	+++	+++
0540	+++		++	0590	++		+++
0541	+++		++	0591	++		+++
0542	+++		+++	0592	+++		+++
0543	+++		+++	0593	++		+++
0544	+++		+++	0594	+++		+++
0545	+++		+++	0595	++		+++
0546	+++			0596	+++		+++
0547	+++		+++	0597	++		+++
0548	+++		+++	0598	++		+++
0549	+++		+++	0599	++		+++
0550	+++		+++	0600	++		+++

[1849] [Таблица 1-7]

[Таблица 1-7]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0601	++		+++	0651	+++		+++
0602	+++		+++	0652	+++		+++
0603	+++		+++	0653	+++		+++
0604	+		+++	0654	+++		++
0605	+++		+++	0655	++		++
0606	++		+++	0656	+++		++
0607	+++		+++	0657	+++		+++
0608	+++		+++	0658	+++		+++
0609	+++		+++	0659	+++		+++
0610	+++		+++	0660	+++		+++
0611	+++		+++	0661	+++		+++
0612	+++		+++	0662	+++		++
0613	+++		+++	0663	++		++
0614	+++		+++	0664	++		++
0615	+++		+++	0665	+++		+++
0616	+++		+++	0666	+++		+++
0617	+++		+++	0667	+++		+++
0618	+++		+++	0668			++
0619	+++		+++	0669	++		++
0620	+++		+++	0670	+++		+++
0621	++		+++	0671	+++		+++
0622	+++		+++	0672	+++		+++
0623	++		++	0673	+++		+++
0624	++		+++	0674	+++		+++
0625	+++		++	0675	+		
0626	+++		+++	0676	+++		+++
0627	++		+++	0677	++		
0628	+		+++	0678	+++		+++
0629	+++		+++	0679	+++		+++
0630	+++		+++	0680	+++		+++
0631	+++		+++	0681	+++		+++
0632	+++		++	0682	+++		+++
0633	+++		+++	0683	+++		+++
0634	+++		+++	0684	+++		+++
0635	+++		+++	0685	+++		+++
0636	+++		+++	0686	+++		+++
0637	+++		+++	0687	+++		+++
0638	++		+++	0688	+++		+++
0639	++		+	0689	+++		+++
0640	++		+++	0690	+++		+++
0641	+++		+++	0691	+++		+++
0642	++		+++	0692	+++		+++
0643			+	0693	+++		+++
0644	+++		+++	0694	+++		+++
0645	+++		+++	0695	+++		+++
0646	+++		+++	0696	+++		+++
0647			++	0697	+++		+++
0648	+++		+++	0698	++		+++
0649	+++		+++	0699	+++		+++
0650	+++		+++	0700	+++		+++

[1850] [Таблица 1-8]

[Таблица 1-8]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0701	+++		+++	0751	+++		+++
0702	+++		+++	0752	+++		+++
0703	+++		+++	0753	+++		
0704	+++		+++	0754	+++		+++
0705	+++		+++	0755	+++		+++
0706	+++		+++	0756	+++		+++
0707	+++		+++	0757	+++		+++
0708	+++		+++	0758	++		+++
0709	+++		+++	0759	+++		+++
0710	+++		+++	0760	+++		+++
0711	+++		+++	0761	+++		+++
0712	+++		+++	0762	+++		+++
0713	+++		+++	0763			+++
0714	+++		+++	0764	+++		+++
0715	+++		+++	0765	+++		+++
0716	+++		+++	0766	+++		+++
0717	+++		+++	0767	+++		+++
0718	+++		+++	0768	+++		++
0719	+++		+++	0769	+++		+++
0720	+++		+++	0770	+++		+++
0721	+++		+++	0771	+++		+++
0722	+++		+++	0772	+++		+++
0723	+++		+++	0773	+++		+++
0724	+++		+++	0774	+++		+++
0725	+++		+++	0775	+++		
0726	+++		+++	0776	+		
0727	+++		+++	0777	+++		+++
0728	+++		+++	0778	+++		+++
0729	+++		+++	0779	+++		+++
0730	+++		+++	0780	+++		+++
0731	+++		+++	0781	+++		+++
0732	+++		+++	0782	+++		+++
0733	+++		+++	0783	+++		+++
0734	+++		+++	0784	+++		+++
0735	+++		+++	0785	+++		+++
0736	+++		++	0786	+++		+++
0737	+++		+++	0787	+++		+++
0738	+++		+++	0788	+++		+++
0739	++		+++	0789	+++		+++
0740	+++		+++	0790	+++		+++
0741	+++		+++	0791	+++		+++
0742	+++		+++	0792	+++		+++
0743	+++		+++	0793	+++		++
0744	+++		+++	0794	+++		+++
0745	+++		+++	0795	+++		+++
0746	+++		+++	0796	+++		+++
0747	+++		+++	0797	+++		+++
0748	+++		+++	0798	+++		+++
0749	+++		+++	0799	+++		+++
0750	+++		+++	0800	+++		+++

[1851] [Таблица 1-9]

[Таблица 1-9]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0801	++		+++	0851	++		+++
0802	+++		+++	0852	+++		+++
0803	+++		+++	0853	+++		+++
0804	+++		+++	0854	+++		+++
0805	+++		+++	0855	+++		+++
0806	+++		+++	0856	++		+++
0807	+++		+++	0857	++		+++
0808	++		+++	0858	++		+++
0809	+++		+++	0859	++		+++
0810	+++		+++	0860	++		++
0811	+++		+++	0861	+++		+++
0812	+++		+++	0862	+++		+++
0813	+++		+++	0863	++		+++
0814	+++		+++	0864	+++		+++
0815	+++		+++	0865	++		++
0816	+++		+++	0866	++		
0817	+++		+++	0867	+++		+++
0818	+++		+++	0868	++		+++
0819	+++		+++	0869	++		+++
0820	+++		+++	0870	++		++
0821	+++		+++	0871	++		++
0822	+++		+++	0872	+++		+++
0823	+++		+++	0873	+++		+++
0824	+++		+++	0874	+++		+++
0825	+++		+++	0875	++		+++
0826	+++		+++	0876	++		++
0827	+++		+++	0877	+++		++
0828	+++		+++	0878	+++		++
0829	+++		+++	0879	+++		+++
0830	+++		+++	0880	+++		+++
0831	+++		+++	0881	++		+++
0832	+++		+++	0882	+++		+++
0833	+++		+++	0883	+++		+++
0834	+++		+++	0884	++		+++
0835	+++		+++	0885	+++		+++
0836	+++		++	0886	+++		+++
0837	++		+++	0887	+++		++
0838	+++		+++	0888	++		++
0839	+		++	0889	+		+
0840	++		++	0890	+++		++
0841	++		++	0891	++		+++
0842	++		++	0892	++		++
0843	+++		+++	0893	+++		+++
0844	+++		+++	0894	+++		++
0845	++		+++	0895	++		+++
0846	++		+++	0896	++		++
0847	++		+++	0897	+++		+++
0848	++		++	0898	+++		++
0849	++		+++	0899	++		++
0850	+++		+++	0900	+++		++

[1852] [Таблица 1-10]

[Таблица 1-10]

Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)	Пример No.	Ингибиторная активность фермента PI3Kα	Ингибиторная активность фермента ERK2 (1)	(2)
0901	++		+++	0929	++		+++
0902	+++		+++	0930	+++		+++
0903	+++		+++	0931	+++		+++
0904	+++		++	0932	+++		+++
0905	++		++	0933	+++		+++
0906	++		+++	0934	+++		+++
0907	+++		+++	0935	+++		++
0908	+++		+++	0936	+++		+++
0909	+++		+++	0937	+++		+++
0910	+++		+++	0938	+++		+++
0911	+++		+++	0939	+++		+++
0912	+++		+++	0940	+++		+++
0913	+++		+++	0941	+++		+++
0914	+++		+++	0942	+++		+++
0915			+	0943	+++		+++
0916	+++		+++	0944	+++		+++
0917	+++		+++	0945	+++		+++
0918	+++		+++	0946	+++		+++
0919	+++		+++	0947	++		++
0920	+++		+++	0948	+++		+++
0921	+++		+++	0949	++		++
0922	++		+++	0950	+++		++
0923	+++		+++	0951	+++		+++
0924	+++		+++	0952	+++		+++
0925	+++		+++	0953	+++		+++
0926	+++		+++	0954	+++		+++
0927	+++		+++	0955	+++		+++
0928	+++		+++				

[1853] Соединение по изобретению показало превосходную ингибиторную активность в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK.

[1854] Тестовый пример 3: тест клеточной токсичности CHO

В тесте клеточной токсичности CHO использовали следующее.

Клетки: клетки CHO-K1 (полученные из клеток яичника китайского хомячка)

Среда для теста: среда F-12 + FCS (производство Biowest) с конечной концентрацией 2%

Реагент для детекции: люминисцентный анализ жизнеспособности клеток «CELLTITER-GLO^{TM} LUMINESCENT CELL VIABILITY ASSAY» (торговое название, производство Promega Corporation)

Клетки CHO-K1 высевали в 96-луночный культуральный микропланшет в количестве 5000 клеток/лунку, и культивировали в инкубаторе при CO_2 (37°C) в течение 24 часов. Добавляли соединение для оценки (конечная концентрация: от 25,00 мкмоль/л до 0,20 мкмоль/л, общий коэффициент: 2,8 балла), а затем культивировали в течение 24 часов, и рассчитывали количество жизнеспособных клеток по интенсивности излучения Celltiter-GLOTM (торговое название, производство Promega Corporation). При измерении интенсивности излучения использовали VARIOSKAN FLASH (производство Thermo Fisher Scientific Inc.).

Степень ингибирования рассчитывали по следующему уравнению, и определяли концентрацию (значение IC_{50}) соединения, при котором число ингибированных жизнеспособных клеток равно или меньше 50%.

[1855] Степень ингибирования (%) = 100 -(A/B)×100

A: Интенсивность излучения в присутствии тестируемого соединения

B: Интенсивность излучения в отсутствии тестируемого соединения

[1856] Значения IC_{50} соединений примера 0001, 0015, 0018, 0019, 0027, 0037, 0097, 0122, 0128, 0130, 0137, 0139, 0140, 0145, 0148, 0179, 0214, 0222, 0226, 0227, 0231, 0232, 0233, 0237, 0238, 0240, 0241, 0243, 0245, 0247, 0250, 0291, 0293, 0298, 0301, 0302, 0316, 0321, 0322, 0325, 0338, 0341, 0347, 0348, 0352, 0355, 0362, 0363, 0365, 0368, 0373, 0374, 0382, 0384, 0390, 0395, 0400, 0401, 0403, 0405, 0406, 0413, 0417, 0418, 0420, 0422, 0424, 0426, 0430, 0431, 0432, 0439, 0443, 0450, 0455, 0456, 0460, 0462, 0465, 0473, 0474, 0479, 0482, 0486, 0487, 0490, 0491, 0492, 0493, 0500, 0510, 0515, 0517, 0530, 0545, 0549, 0550, 0552, 0557, 0567, 0572, 0573, 0576, 0583, 0613, 0614, 0615, 0626, 0629, 0630, 0631, 0635, 0637, 0644, 0645, 0649, 0650, 0651, 0653, 0657, 0659, 0665, 0678, 0679, 0682, 0685, 0686, 0687, 0688, 0691, 0694, 0695, 0697, 0712, 0723, 0724, 0725, 0733, 0737, 0738, 0756, 0757, 0761, 0773, 0781, 0795, 0812, и 0919 было равно или превышало 25 мкмоль/л.

Соединение по изобретению имело прекрасную безопасность.

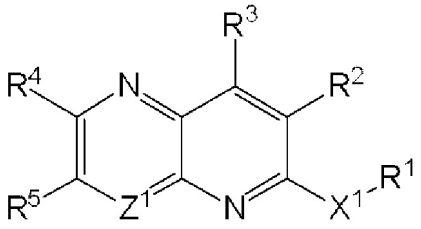
ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

[1857] Азот-содержащее гетероциклическое соединение или его соль по изобретению обладает отличной ингибирующей активностью в отношении пути PI3K-AKT и/или пути Ras-Raf-MEK-ERK, что может быть эффективно для лечения, такого как профилактическое или терапевтическое, заболевания, такого как злокачественная опухоль, клеточные пролиферативные заболевания, аллергическое заболевание, аутоиммунное заболевание, нейродегенеративное заболевание, заболевания органов кровообращения, воспалительного заболевания, эндокринного заболевания, нарушения обмена веществ или инфекции.

[1858] Описание японской патентной заявки 2013-003832, поданной 11 января 2013 года, включена в настоящее описание путем ссылки в полном объеме. Все документы, заявки на патенты, и методологические стандарты, описанные в настоящем описании, включены в качестве ссылки в настоящем описании также, как если бы были включены отдельные документы, заявки на патенты, методологические стандарты и конкретно описаны.

(57) Формула изобретения

1. Азотсодержащее гетероциклическое соединение, представленное следующей формулой [1], или его фармацевтически приемлемая соль:



[1]

где в формуле [1]:

Z^1 представляет собой N или CR^6;

R^6 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу, арильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{1-6} алкилтиогруппу, гетероарильную группу, выбранную из пиридильной группы, которая

может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, пиридазинильную группу, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей α_2, гетероциклильную группу, выбранную из морфолинильной группы, или NR^7R^8;

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода, арильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, пиримидинильной группы, пиридазинильной группы;

заместительная группа α_2 состоит из гидроксильной группы, карбамоильной группы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или более заместителями, выбранными из заместительной группы β_2, C_{1-6} алкоксигруппы и оксогруппы;

заместительная группа β_2 состоит из гетероарильной группы, выбранной из морфонильной группы;

X^1 представляет собой NR^9 или S;

R^9 представляет собой атом водорода;

R^1 представляет собой

моноциклическую азотсодержащую гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1,

имидазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, триазолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, пиридильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, пиримидинильной группы, пиридазинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1,

моноциклическую азот- и кислородсодержащую гетероарильную группу, выбранную из оксадиазолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, изоксазолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1,

моноциклическую азот- и серосодержащую гетероарильную группу, выбранную из тиазолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, тиадиазолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, или

бициклическую азот и кислородсодержащую гетероарильную группу, выбранную из дигидрофуропиридазинильной группы, которая может быть замещена двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_1;

заместительная группа A_1 состоит из атома галогена, аминогруппы, которая может быть защищена бензилсульфонильной группой или метилсульфонильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, сульфамоильной группы, которая может быть замещена одни заместителем, выбранным из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена

одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, арильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-8} циклоалкоксигруппы, C_{1-6} алкилтиогруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, ацильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, гетероциклильной группы, выбранной из пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, пиридильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из тетрагидрофуранильной группы, тетрагидропиранильной группы, пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, морфолинильной группы;

заместительная группа B_1 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена трет-бутилдиметилсилильной группой или ацетильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, карбамоильной группы, сульфамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, арилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_1, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из тетрагидрофуранильной группы, морфолинильной группы; и

заместительная группа C_1 состоит из C_{1-6} алкильной группы, арильной группы;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой атом водорода;

R^4 представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу или C_{1-6} алкоксигруппу;

R^5 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, карбамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, C_{2-6} алкинильную группу, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной группы, которая может быть

замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, фуранильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиридинильную группу, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, триазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3;

5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинильную группу, бензимидазолильную группу, пиразинильную группу, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, пирролопиридинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, дигидрофуранильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, дигидротиазолопиразильную группу, дигидропирролильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, гетероарилоксигруппу, выбранную из пиридинилоксигруппы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей C_3, пиперазинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, гомопиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, тетрагидропиридинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, диазепанильную группу, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, азетидинильную группу которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, тиоморфолинильную группу, дигидропиранильную группу, дигидропиридинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3,3]гептанил или $NR_{12}R_{13}$;

каждый R^{12} и R^{13} независимо представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из

заместительной группы A_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиридазинильную группу, пиразинильную группу, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, изоксазолильную группу, изохинолильную группу, хинолильную группу, гетероциклильную группу, выбранную из пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, тетрагидрофуранильную группу, терагидропиранильную группу, азетидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, оксетанильную группу или аминозащитную группу, выбранную из ацетамидной группы, трет-бутоксикарбонильной группы, ацетильной группы, метилбензолсульфонильной группы, метилсульфонильной группы;

заместительная группа A_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, аминогруппы, которая может быть защищена ацетильной группой, метилбензосульфонильной группой или метилсульфонильной группой, аминогруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы E_3, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, сульфамоильной группы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{2-6} алкенильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, фенильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, фенилоксигруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, пиразолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, триазолильной группы, пиримидинильной группы, тиадиазолильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей B_3, пиридазинильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, пиперазинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей B_3, азетидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей

B_3, тетрагидропиранильной группы, пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, гомопиперазинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, оксаазаспирогептанильной группы, гетероциклильной оксигруппы, выбранной из тетрагидропиранилоксигруппы, пиперидинилоксигруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, и оксогруппы;

заместительная группа B_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена трет-бутилдиметилсилильной группой, аминогруппы, которая может быть защищена трет-бутоксикарбонильной группой, карбоксильной группы, которая может быть защищена трет-бутильной группой, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, арильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, арилоксигруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, пиримидинильной группы, пиразолильной группы, тиазолильной группы, оксазолильной группы, имидазолильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, пиперазинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, азетидинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, тиоморфолинильной группы, которая может быть замещена двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, тетрагидропиразинильной группы, диоксанильной группы, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанильной группы, 1-окса-6-азаспиро[3,3]гептанильной группы, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]гептанильной группы, 6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанильной группы, оксазепанильной группы, оксетанильной группы, гетероарилоксигруппой, выбранной из пиридинилоксигруппы, пиридазинилоксигруппы, гетероциклильной оксигруппы, выбранной из тетрапиразолилоксигруппы, азетидинилоксигруппы, которая

может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, оксетанилоксигруппы и оксогруппы;

заместительная группа C_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена бензилоксигруппой, аминогруппы, которая может быть защищена ацетамидной группой, трет-бутоксикарбонильной группой, трифторацетамидной группой, метилсульфонильной группой или метилбензолсульфонамидной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, нитрогруппы, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, арилоксигруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, пирролидинильной группы, пиперидинильной группы, триметилсилильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа D_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, пиперидинильной группы, пирролидинильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа E_3 состоит из C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы и C_{3-8} циклоалкильной группы, и гетероциклильной группы, выбранной из азетидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы F_3, оксетанильной группы, тетрагидропиранильной группы, тетрагидрофуранильной группы; и

заместительная группа F_3 состоит из карбоксильной группы, которая может быть защищена трет-бутильной группой, и C_{1-6} алкильной группы,

где в случае, если Z^1 представляет собой N и R^4 представляет собой атом водорода, R^5 представляет собой атом галогена, гидроксильную группу, карбамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, C_{2-6} алкинильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной

группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, фуранильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, пиридинильную группу, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, триазолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы заместителей A_3, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинильную группу, бензимидазолильную группу, гетероарилоксигруппу, выбранную из пиридинилоксигруппы, или $NR^{12}R^{13}$, и

R^{12} представляет собой атом водорода, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, C_{3-8} циклоалкильную группу, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, пиримидильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиридазинильную группу, пиразинильную группу, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, изоксазолильную группу, изохинолильную группу, хинолильную группу, гетероциклильную группу, выбранную из пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, тетрагидрофуранильную группу, тетрагидропиранильную группу или аминозащитную группу, выбранную из ацетамидной группы, трет-бутоксикарбонильной группы, и

R^{13} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиридазинильную группу, пиразинильную группу, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, изоксазолильную группу, изохинолильную группу, хинолильную группу или гетероциклильную группу, выбранную из пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_3, тетрагидрофуранильную группу, тетрагидропиранильную группу.

2. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где R^4

представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу или C_{1-6} алкоксигруппу.

3. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

Z^1 представляет собой CR^6;

R^6 представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, C_{1-6} алкильную группу, C_{1-6} алкилтиогруппу, гетероарильную группу, выбранную из пиридильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей α_2, гетероциклильную группу, выбранную из морфолинильной группы, или NR^7R^8; и

каждый R^7 и R^8 независимо представляет собой атом водорода, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, пиримидинильной группы, пиридазинильной группы.

4. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где R^2 представляет собой атом водорода.

5. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где R^3 представляет собой атом водорода.

6. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где X^1 представляет собой NR^{9a} или S и R^{9a} представляет собой атом водорода.

7. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где R^1 представляет собой пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, триазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, пиридильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей A_1.

8. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

R^1 представляет собой пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, имидазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, триазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, оксадиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, тиадиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1, пиридильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным

из заместительной группы A_1, или пиридазинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_1;

заместительная группа A_1 состоит из атома галогена, аминогруппы, которая может быть защищена бензилсульфонильной группой или метилсульфонильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6}алкильной группой, сульфамоильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_1, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{3-8} циклоалкоксигруппы, C_{1-6} алкилтиогруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_1, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_1, гетероциклильной группы, выбранной из пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, гетероциклильной группы, выбранной из тетрагидрофуранильной группы, тетрагидропиранильной группы, пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_1;

заместительная группа B_1 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена трет-бутилдиметилсилильной группой или ацетильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6}-алкильной группой, карбамоильной группы, сульфамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_1, C_{3-8} циклоалкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, арилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_1, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из тетрагидрофуранильной группы, морфолинильной группы; и

заместительная группа C_1 состоит из C_{1-6} алкильной группы.

9. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

R^5 представляет собой атом водорода или атом галогена;

Z^1 представляет собой CR^6;

R^6 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиридильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α2, или гетероциклильную группу, выбранную из морфолинильной группы; и

R^8 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, пиримидинильной группы, пиридазинильной группы.

10. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

R^5 представляет собой атом водорода или атом галогена;

Z^1 представляет собой CR^6;

R^6 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, пиридильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, пиримидинильную группу, пиразинильную группу, пиридазинильную группу или морфолинильную группу;

R^8 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы α_2, пиридильную группу, пиримидинильную группу или пиридазинильную группу;

заместительная группа α_2 состоит из гидроксильной группы, карбамоильной группы, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы β_2, C_{1-6} алкоксигруппы и оксогруппы;

заместительная группа β_2 состоит из гетероарильной группы, выбранной из морфонильной группы.

11. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

Z^1 представляет собой N или CR^6;

R^6 представляет собой атом водорода, атом галогена C_{1-6} алкильную группу или C_{1-6} алкоксигруппу;

R^5 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероциклильную группу, выбранную из морфолинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, или $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3; и

R^{13} представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или гетероциклильную группу, выбранную из пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3.

12. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по любому из пп.1, 2 и 4-8, где:

Z^1 представляет собой N или CH;

R^5 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными

из заместительной группы A_3, гетероциклильную группу, выбранную из морфолинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу;

R^{13} представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или гетероциклильную группу, выбранную из пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3;

заместительная группа A_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, аминогруппы, которая может быть защищена ацетильной группой, метилбензолсульфонильной группой или метилсульфонильной группой, аминогруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы E_3, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6}-алкильной группой, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, сульфамоильной группы, C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы B_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, гетероциклильной оксигруппы, выбранной из гомопиперазинильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа B_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена трет-бутилдиметилсилильной группой, аминогруппы, которая может быть защищена трет-бутоксикарбонильной группой, карбоксильной группы, которая может быть защищена трет-бутильной группой, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, ди(C_{1-6} алкил) аминогруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3,

гетероарильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, гетероарилоксигруппы, выбранной из пиридинилоксигруппы или пиридазинилоксигруппы, гетероциклильной оксигруппы, выбранной из тетрапиразолилоксигруппы, и оксогруппы;

заместительная группа C_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена бензильной группой, аминогруппы, которая может быть защищена ацетильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6}-алкильной группой, нитрогруппы, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы D_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы D_3, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из пиперидинильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа D_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, ди(C_{1-6} алкил) аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, пиперидинильной группы, пирролидинильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа E_3 состоит из C_{3-8} циклоалкильной группы, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, и гетероциклильной группы, выбранной из азетидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы F_3; и

заместительная группа F_3 состоит из C_{1-6} алкильной группы.

13. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

Z^1 представляет собой N или CH;

R^5 представляет собой гетероарильную группу, выбранную из пиразолильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, гетероциклильную группу, выбранную из морфолинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу;

R^{13} представляет собой C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя

заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или гетероциклильную группу, выбранную из пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3.

14. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.1, где:

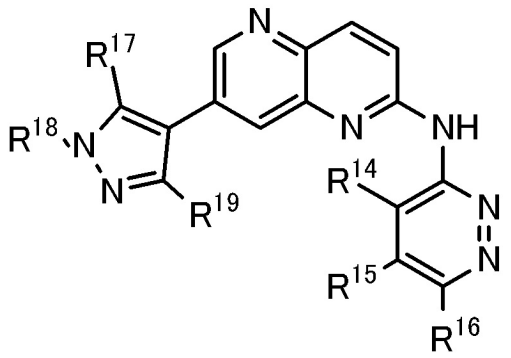
Z^1 представляет собой N или CH;

R^5 представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, изоксазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиридильную группу, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиразинильную группу, азетидинильную группу, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиперазинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, гомопиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, или $NR^{12}R^{13}$;

R^{12} представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу;

R^{13} представляет собой фенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы A_3, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, изоксазолильную группу, пиримидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, пиридазинильную группу, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3, или пиперидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы A_3.

15. Азотсодержащее гетероциклическое соединение, представленное следующей формулой [1a], или его фармацевтически приемлемая соль:



[1a]

где в формуле [1a]:

каждый R^{14}, R^{15} и R^{16} независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, которая может быть защищена метилсульфонильной группой, сульфамоильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, C_{3-8} циклоалкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, фенильную группу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{3-8} циклоалкоксигруппу, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_1, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, или гетероциклильную группу, выбранную из пирролидинильной группы, морфолинильную группу, тетрагидропиранильную группу и тетрагидрофуранильную группу;

каждый R^{17}, R^{18} и R^{19} независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, аминогруппу, которая может быть защищена ацетильной группой, аминогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы E_3, C_{1-6} алкильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{2-6} алкенильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, C_{3-8} циклоалкильную группу, арильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, фенилоксигруппу, C_{1-6} алкиламиногруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, гетероарильную группу, выбранную из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, пиримидинильную группу, пиразолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей B_3, тиазолильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей B_3, пиридазинильную группу, гетероциклильную группу, выбранную из

пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы B_3, азетидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей B_3, тетрагидропиранильную группу, пирролидинильную группу, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из группы заместителей B_3, морфолинильную группу, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанильную группу, гомопиперазинильную группу, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы заместителей B_3, 1-окса-6-азаспиро[3,3]гептанильную группу;

заместительная группа B_1 состоит из гидроксильной группы, которая может быть защищена ацетильной группой или трет-бутилдиметилсилильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, сульфамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_1, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы;

заместительная группа C_1 состоит из C_{1-6} алкильной группы;

заместительная группа B_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена трет-бутилдиметилсилильной группой, аминогруппы, которая может быть защищена ацетильной группой, карбоксильной группы, которая может быть защищена трет-бутильной группой, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, арильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, фенилоксигруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена пиридинильной группой, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы C_3, пиразолильной группы, которая может быть замещена метильной группой, тиазолильной группой, оксазолильной группой, гетероциклильной группы, выбранный из пиперазинильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, пирролидинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, морфолинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, азетидинильной группы, которая может быть замещена одним, двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, пиперидинильной группы, которая может быть замещена одним,

двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, тиоморфолинильной группы, которая может быть замещена двумя заместителями, выбранными из группы заместителей C_3, тетрагидропиранильной группы, диоксанильной группы, 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептанила, 1-окса-6-азаспиро[3,3]гептанильной группы, 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]гептанильной группы, 6-окса-3-азабицикло[3.2.1]октанильной группы, гетероарилоксигруппы, выбранной из пиридинилоксигруппы, гетероциклильной оксигруппы, выбранной из тетрапиразолилоксигруппы, азетидинилоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы C_3, оксогруппы;

заместительная группа C_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, которая может быть защищена бензильной группой, аминогруппы, которая может быть защищена ацетильной группой, трет-бутоксикарбонильной группой, трифторацетельной группой, метилсульфонильной группой или метилбензосульфонильной группой, карбоксильной группы, которая может быть замещена C_{1-6} алкильной группой, нитрогруппы, цианогруппы, карбамоильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{1-6} алкильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы D_3, фенилоксигруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы D_3, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, ацильной группы, которая может быть замещена одним заместителем, выбранным из заместительной группы D_3, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из пиперидинильной группы, морфолинильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа D_3 состоит из атома галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкильной группы, C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} алкиламиногруппы, ди(C_{1-6} алкил)аминогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы, гетероциклильной группы, выбранной из морфолинильной группы, пиперидинильной группы, пирролидинильной группы, и оксогруппы;

заместительная группа E_3 состоит из C_{3-8} циклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, выбранной из пиридинильной группы, и гетероциклильной группы, выбранной из азетизинильной группы, оксетанильной группы, тетрагидропиранильной группы или тетрагидрофранильной группы, которая может быть замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из заместительной группы F_3; и

заместительная группа F_3 состоит из карбоксильной группы, которая может быть защищена трет-бутильной группой, и C_{1-6} алкильной группы.

16. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его соль по п.15, где каждый R^{14}, R^{16} и R^{17} представляет собой атом водорода.

17. Средство для лечения заболевания, при котором ингибирование PI3K и/или ERK является эффективным и где средство содержит азотсодержащее гетероциклическое

соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-16.

18. Ингибитор PI3K- и/или ERK, содержащий азотсодержащее гетероциклическое соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-16.

19. Азотсодержащее гетероциклическое соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представлено одним из: