

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026730**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.05.31

(51) Int. Cl. *A61K 31/54* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) Номер заявки
201101341

(22) Дата подачи заявки
2007.09.13

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ КИНАЗЫ, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ**

(31) **60/844,552; 11/854,354**

(56) **WO-A2-2006071940**

(32) **2006.09.14; 2007.09.12**

US-A1-20040157827

(33) **US**

WO-A1-2003068229

(43) **2012.04.30**

US-A1-20050256174

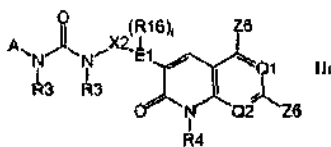
(62) **200970280; 2007.09.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДЕСИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ЭлЭлСи. (US)**

(72) Изобретатель:
**Флинн Дэниел Л., Кауфман Майкл Д.,
Патт Уилльям К., Петилло Питер А.
(US)**

(74) Представитель:
Рыбина Н.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы Ia



которые являются ингибиторами киназ и соединениями, модулирующими киназы, которые можно применять для лечения различных заболеваний. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве основного вещества соединения формулы Ia.

B1**026730****026730****B1**

Перекрестные ссылки на родственные заявки

Данная заявка устанавливает приоритет предварительной заявки 60/844552, поданной 14 сентября 2006 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам киназ и соединениям, модулирующим киназы, которые можно применять при лечении различных заболеваний. В частности, изобретение относится к таким соединениям, киназа/соединениям присоединения, способам лечения заболеваний и способам синтеза соединений. Соединения можно применять преимущественно для модуляции киназной активности Raf-киназ и различных полиморфных форм таких киназ, обнаруживаемых при заболеваниях.

Уровень техники

Было четко продемонстрировано, что некоторые члены семейства белков-киназ вовлечены в патогенез различных пролиферативных заболеваний и, следовательно, представляют собой важные мишени для лечения этих заболеваний. Некоторые пролиферативные заболевания, имеющие отношение к настоящему изобретению, включают рак, ревматоидный артрит, атеросклероз и ретинопатии. Важные примеры киназ, которые, как показано, вызывают эти заболевания или участвуют в их патогенезе, включают, но не ограничиваются ими BRAF, CRAF, Abl, KDR(VEGF), EGFR/HER1, HER2, HER3, cMET, FLT-3, PDGFR-a, PDGFR-b, p38, cKIT и JAK2.

Основным путем передачи сигнала после активации поверхностного рецептора фактора роста в клетку является сигнальный путь -Ras-RAF-MEK-ERK-MAP (Peyssonnaud, C. et al., Biol. Cell (2001) 93: 53-62). Рак возникает, когда происходят мутации в одном или более из белков, входящих в этот сигнальный каскад. Пролиферация и дифференцировка клеток становятся нерегулируемыми, активируются механизмы выживания клеток, которые позволяют нерегулируемым раковым клеткам избегать защитного механизма программируемой гибели клеток. Показано, что мутации в белке p21-Ras являются основной причиной нарушения регуляции этого сигнального пути, приводящей к развитию рака у человека. Мутации P21-Ras выявлены приблизительно 30% видов рака у человека (Bolton et al., Ann. Rep. Med. Chem. (1994) 29: 165-174). Вызывающие рак мутации в белке p21-Ras порождают конститутивно активный сигнальный каскад, что приводит к нерегулируемой активации следующих компонентов сигнального пути RAF-MEK-ERK-MAP (Magnuson et al., Semin. Cancer Biol. (1994) 5: 247-253). Три RAF-киназы, которые участвуют в этой сигнализации каскада, известны как ARAF, BRAF и CRAF (Peyssonnaud, C. et al., Biol. Cell (2001) 93: 53-62; Avruch, J., Recent Prog. Horm. Res. (2001) 56: 127-155; Kolch, W., Biochem. J. (2000) 351: 289-305). Все эти изоформы RAF-киназ активируются белком Ras, и, таким образом, они активируются при тех видах рака, причиной которых являются мутации и повышение активности белка p21-Ras. Помимо активации этого сигнального каскада при исходном уровне белка p21-Ras обнаружены также мутации в BRAF-киназе, которые приводят к активации каскада на уровне ниже p21-Ras (Davies, H., et al., Nature (2002) 417: 949-954). Было показано, что одна доминантная мутация в одном сайте в положении 600 BRAF-киназы, особенно агрессивна и связана приблизительно с 80% наблюдаемых злокачественных меланом человека. При этой мутации происходит замена присутствующей в норме нейтральной аминокислоты валина на отрицательно заряженную аминокислоту - глютаминовую кислоту. Такой одно-сайтовой мутации достаточно для того, чтобы обеспечить конститутивную активность мутированной BRAF, что приводит к потере регуляции сигнального пути и раку человека. Соответственно, небольшие молекулы-ингибиторы BRAF-киназы представляют собой рациональный подход к лечению злокачественных опухолей человека, независимо от того, произошла ли мутация в сигнальном каскаде на уровне p21-белка Ras или на уровне BRAF-киназы.

Было показано, что большинство описанных небольших молекул-ингибиторов киназ, связываются одним из трех способов.

Большинство известных ингибиторов взаимодействуют с АТФ-связывающим доменом активного центра и оказывают свое действие путем конкуренции с АТФ за связывание с сайтом. Показано также, что другие ингибиторы связываются с отдельным гидрофобным участком белка, известным как карман "DFG-в-конформации", а третья группа ингибиторов связывается как с АТФ-связывающим доменом, так и с карманом "DFG-в-конформации". Примеры специфических ингибиторов RAF-киназ можно найти в Lowinger et al., Current Pharmaceutical Design (2002) 8: 2269-2278; Dumas, J. et al., Current Opinion in Drug Discovery & Development (2004) 7: 600-616; Dumas, J. et al., WO 2003068223 A1 (2003); Dumas, J., et al., WO 9932455 A1 (1999), Wan, P.T.C., et al., Cell (2004) 116: 855-867.

С точки зрения физиологии, регуляция киназ осуществляется по обычному механизму активации/инактивации, в котором последовательность петли специфической активации белка киназы связывается с определенным карманом в таком же белке, который называется "переключающим" карманом (см. WO 200380110049 для дальнейших подробностей). Такое связывание происходит, когда определенные остатки аминокислот петли активации модифицированы, например, путем фосфорилирования, окисления или нитрозилирования. Связывание петли активации с "переключающим" карманом приводит к изменению конформации белка в его активную форму (Huse, M. и Kuriyan, J. Cell (1999) 99: 19-28).

Краткое описание

Соединения настоящего изобретения находят применение при лечении различных видов рака мле-

копитающих и, в частности, человека, включая, но не ограничиваясь ими, злокачественную меланому, рак кишечника, рак яичника, сосочковую карциному щитовидной железы, немелкоклеточный рак легкого и мезотелиому. Соединения настоящего изобретения также находят применение при лечении ревматоидного артрита и ретинопатии, включая диабетическую нейропатию сетчатки и дегенерацию желтого пятна, сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений метаболизма.

Описание предпочтительных вариантов реализации

Приведенные ниже описания относятся к различным соединениям и их фрагментам (группам).

"Карбоцикл" относится к углеродным кольцам, выбранным из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептанила, циклооктанила, норборанила, норборенила, бицикло[2.2.2]октанила и бицикло[2.2.2]октенила;

"галоген" относится к фтору, хлору, бром и иоду;

"арил" относится к моноциклической или конденсированной бициклической системе колец, характеризующейся делокализованными π -электронами (ароматичностью), распределенными среди атомов углерода, образующих по меньшей мере одно карбоциклическое кольцо; предпочтительными арильными кольцами являются фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инденил и инданил;

"гетероарил" относится к моноциклической или конденсированной системе колец, характеризующейся делокализованными π -электронами (ароматичностью), распределенными среди атомов углерода или гетероатомов кольца, включая азот, кислород или серу, по меньшей мере одного карбоциклического или гетероциклического кольца; гетероарильные кольца включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фурил, тиенил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, изотиазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, индолил, индолинил, изоиндолил, изоиндопинил, индазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиазолил, бензотиазолонил, бензоксазолил, бензоксазолонил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, бензимидазолонил, бензтриазолил, имидазопиридинил, пиразолопиридинил, имидазолонипиридинил, тиазолопиридинил, тиазолонипиридинил, оксазолопиридинил, оксазолонипиридинил, изоксазолонипиридинил, изотиазолопиридинил, триазолопиридинил, имидазопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазолонипиримидинил, тиазолопиримидинил, тиазолонипиримидинил, оксазолопиримидинил, оксазолонипиримидинил, изоксазолонипиримидинил, изотиазолопиримидинил, триазолопиримидинил, дигидропуринонил, пирролопиримидинил, пуринил, пиразолопиримидинил, фталимидил, фталимидинил, пиразинилпиридинил, пиридинопиримидинил, пиримидинопиримидинил, циннолинил, хиноксалинил, хиназолинил, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, бензодиоксил, бензизотиазолин-1,1,3-трионил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензоазепинил, бензодиазепинил, бензоксапинил или бензоксазепинил;

"гетероцикл" относится к моноциклическим кольцам, содержащим углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, и в которых нет делокализованных π -электронов (ароматичности), распределенных среди атомов углерода или гетероатомов кольца; гетероциклические кольца включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил;

"полиарил" относится к двум или более моноциклическим или конденсированным бициклическим арильным системам колец, характеризующимся делокализованными π -электронами (ароматичностью), распределенными среди атомов углерода, по меньшей мере одного карбоциклического кольца; причем кольца, входящие в систему, возможно, соединены друг с другом;

"полигетероарил" относится к системе двух или более моноциклических или конденсированных бициклических колец, характеризующейся делокализованными π -электронами (ароматичностью), распределенными среди атомов углерода или гетероатомов кольца, включая азот, кислород или серу, по меньшей мере одного карбоциклического или гетероциклического кольца, в которой кольца, входящие в систему, возможно, соединены друг с другом, причем по меньшей мере одно из моноциклических или конденсированных бициклических колец полигетероарильной системы выбрано из определенных в целом выше гетероариллов, и другие кольца выбраны из арилов, гетероариллов или гетероциклов, определенных в целом выше;

"полигетероцикл" относится к системе двух или более моноциклических или конденсированных бициклических колец, содержащих углерод и гетероатомы, выбранные из кислорода, азота или серы, и в которых нет делокализованных π -электронов (ароматичности), распределенных среди атомов углерода или гетероатомов кольца, причем кольца, входящие в систему, возможно, соединены, причем по меньшей мере одно из моноциклических или конденсированных бициклических колец полигетероарильной системы выбрано из определенных в целом выше гетероциклов, и другие кольца выбраны из арилов, гетероариллов или гетероциклов, определенных в целом выше;

"низший алкил" относится к C_1 - C_6 алкилам с линейной или разветвленной цепью;

"замещенный" применительно к группе означает, что дополнительный заместитель может быть свя-

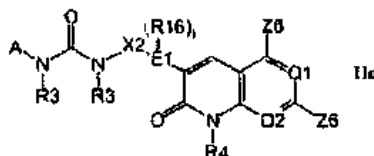
зан с радикалом в любом приемлемом положении данного радикала.

Термин "соль" подразумевает фармацевтически приемлемые соли, обычно используемые с получением солей щелочных металлов и свободных кислот и с получением солей свободных оснований. Природа соли не имеет критического значения при условии, что она будет фармацевтически приемлемой. Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть получены из неорганической кислоты или из органической кислоты. Примерами таких неорганических кислот являются соляная, бромисто-водородная, иодисто-водородная, азотная, угольная, серная и фосфорная кислоты. Подходящие органические кислоты можно выбрать из алифатических, циклоалифатических, ароматических, ариалифатических и содержащих гетероциклы карбоксилсодержащих кислот и сульфоновых кислот, примерами которых являются муравьиная, уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, глюконовая, молочная, яблочная, виннокаменная, лимонная, аскорбиновая, глюкуроновая, малеиновая, фумаровая, пировиноградная, аспарагиновая, глутаминовая, бензойная, антралиновая, мезиловая, стеариновая, салициловая, п-гидроксibenзойная, фенилуксусная, манделовая, эмбоновая (памоевая), метансульфоновая, этансульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, пантотеновая, толуолсульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, сульфаниловая, циклогексиламиносulfоновая, альгеновая, 3-гидроксимасляная, галактаровая и галактуроновая кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые соли содержащих свободные кислоты соединений согласно настоящему изобретению включают соли металлов и органические соли. Более предпочтительные соли металлов включают, но не ограничиваются ими, подходящие соли щелочных металлов (группы Ia), соли щелочно-земельных металлов (группа IIa) и других физиологически приемлемых металлов. Такие соли могут быть получены для алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия и цинка. Предпочтительные органические соли можно получить из первичных аминов, вторичных аминов, третичных аминов и четверичных солей аммония, включая, среди прочего, триметамин, диэтиламин, тетра-N-метиламмоний, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин (N-метилглюкамин) и прокаин.

Термин "пролекарство" относится к производным активных соединений, которые *in vivo* переходят в активную форму. Например, активное начало в форме карбоновой кислоты можно этерифицировать с получением пролекарства, а затем сложный эфир *in vivo* преобразуется обратно в форму карбоновой кислоты. См. Ettmayer et. Al., J. Med. Chem, 2004, 47(10), 2393-2404 и Lorenzi et. Al., J. Phazm. Exp. Therapeutics, 2005, 883-8900 для обзора.

1. Аспект изобретения - соединения, способы, препараты и аддукты.

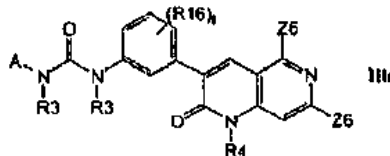
1.1. Соединения формулы IIa



где Q1 представляет собой N и Q2 представляет собой CR3; E1 представляет собой фенил.

1.1. Соединения формулы IIa, которые содержат примеры предпочтительных групп E1-X2.

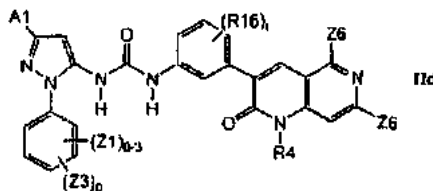
В одном варианте реализации раздела 1 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIb



1.2. Соединения формулы IIa, которые содержат примеры предпочтительных групп A.

1.3. Соединения формулы IIa, которые содержат примеры предпочтительных групп A1.

В одном варианте реализации раздела 1.2 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IId



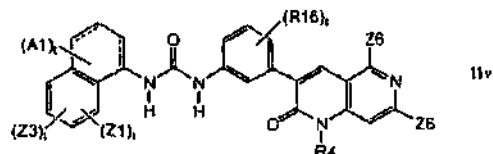
где A1 выбран из группы, состоящей из разветвленного C₃-C₈алкила, R19-замещенного C₃-C₈карбоцикла, C₁-C₆алкила, C₁-C₆фторалкила, в котором алкильная группа может быть частично или полностью фторирована, Z3-амещенного фенила и Z3-замещенного G1;

R16 представляет собой C₁-C₆акрил, циано, -CCH или галоген.

1.4. Соединения формулы IIa, которые содержат дополнительные примеры предпочтительных

групп А.

В другом варианте реализации раздела 1.1 дополнительные предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIv



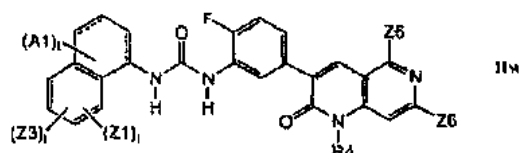
где отмеченная пунктиром связь может быть насыщенной или ненасыщенной;

A1 выбран из группы, состоящей из водорода, Z2-замещенного разветвленного C₃-C₈алкила, R19-замещенного C₃-C₈карбоциклила, Z2-замещенного C₁-C₆алкила, галогена, циано, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси, C₁-C₆фторалкила, в котором алкильная группа может быть фторирована частично или полностью, Z3-замещенного фенила и Z3-замещенного G1;

R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C≡N или галоген.

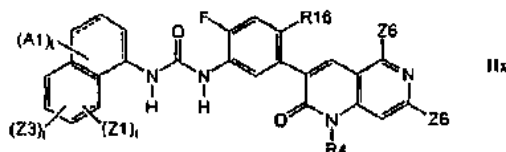
1.4a. Дополнительные соединения формулы IIv, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

В одном варианте реализации раздела 1.4 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIw



1.4b. Дополнительные соединения формулы IIv, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

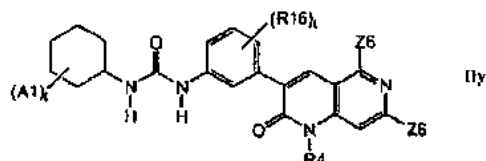
В другом варианте реализации раздела 1.3 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIx



где R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C≡N, фтор или хлор.

1.5. Соединения формулы IIа, которые содержат дополнительные примеры предпочтительных групп А.

В другом варианте реализации раздела 1.1 дополнительные предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIу

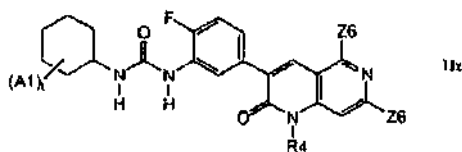


где A1 выбран из группы, состоящей из водорода, Z2-замещенного разветвленного C₃-C₈алкила, R19-замещенного C₃-C₈карбоциклила, Z2-замещенного C₁-C₆алкила, C₁-C₆фторалкила, в котором алкильная группа может быть фторирована частично или полностью, Z3-замещенного фенила и Z3-замещенного G1;

R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C≡N или галоген.

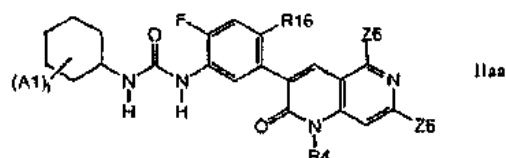
1.5a. Дополнительные соединения формулы IIу, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

В одном варианте реализации раздела 1.5, предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIz



1.5b. Дополнительные соединения формулы IIу, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1

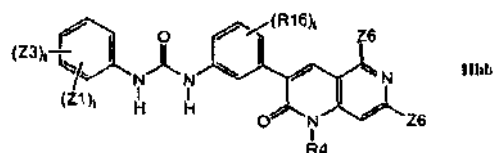
В другом варианте реализации раздела 1.5 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIаа



где R16 представляет собой метил, циано, -C₃H₇, фтор или хлор.

1.6. Соединения формулы IIa, которые содержат дополнительные примеры предпочтительных групп A.

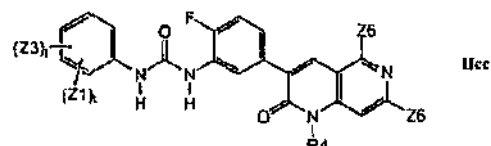
В другом варианте реализации раздела 1.1 дополнительные предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIbb



где R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C₃H₇ или галоген.

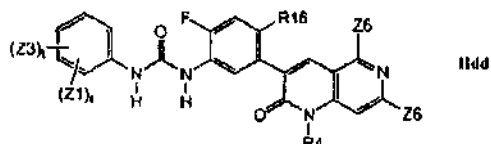
1.6a. Дополнительные соединения формулы IIbb, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

В одном варианте реализации раздела 1.6 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIcc



1.6b. Дополнительные соединения формулы IIbb, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

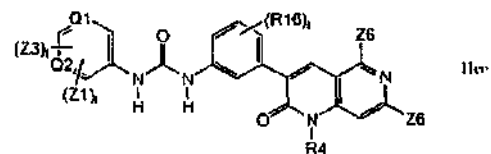
В другом варианте реализации раздела 1.6 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIdd



где R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C₃H₇, фтор или хлор.

1.7. Соединения формулы IIa, которые содержат дополнительные примеры предпочтительных групп A.

В другом варианте реализации раздела 1.1 дополнительные предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIee

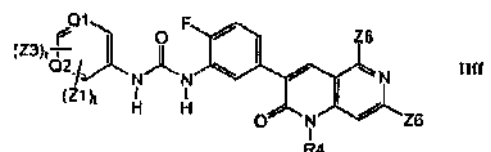


где Q1 и Q2 независимо и отдельно выбраны из группы, состоящей из N и CH;

R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C₃H₇ или галоген.

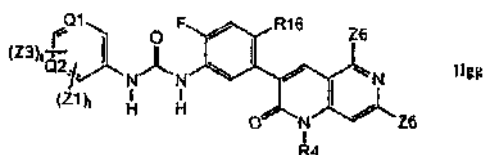
1.7a. Дополнительные соединения формулы IIee, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

В одном варианте реализации раздела 1.7 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIff



1.7b. Дополнительные соединения формулы IIee, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

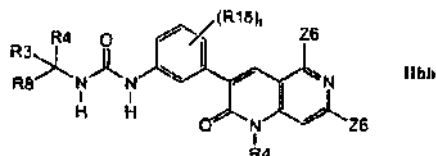
В другом варианте реализации раздела 1.7 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIgg



где R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C≡N, фтор или хлор.

1.8. Соединения формулы IIa, которые содержат дополнительные примеры предпочтительных групп A.

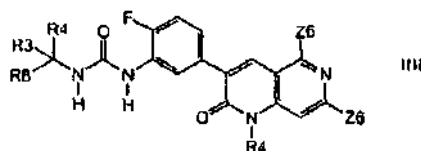
В другом варианте реализации раздела 1.1, дополнительные предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIhh



где R16 представляет собой C₁-C₆алкил, циано, -C≡N или галоген.

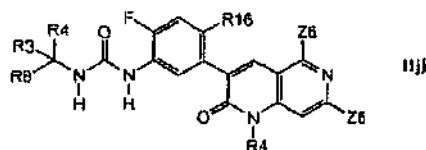
1.8a. Дополнительные соединения формулы IIhh, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

В одном варианте реализации раздела 1.8 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIii



1.8b. Дополнительные соединения формулы IIhh, которые содержат примеры более предпочтительных групп X2-E1.

В другом варианте реализации раздела 1.8 предпочтительные соединения имеют структуры формулы IIjj



где R16 представляет собой метил, циано, -C≡N, фтор или хлор.

2.17. Способы.

2.17a. Способы модулирования белков.

Настоящее изобретение включает способы модулирования киназной активности RAF-киназ и других киназ сигнального пути RAS-RAF-MEK-ERK-MAP, включая, но не ограничиваясь ими, A-Raf, B-Raf и C-Raf. Киназы могут представлять собой нативные киназы, онкогенные формы киназ, абберантные рекомбинантные белки, включающие киназы, и любые полиморфные формы перечисленных выше вариантов. Способ включает стадию осуществления контакта киназ с соединениями согласно настоящему изобретению. Молекулы киназ можно активировать или инактивировать, а также можно осуществлять модулирование путем фосфорилирования, сульфатирования, ацилирования жирной кислотой, гликозилирования, нитрозилирования, цистинилирования (то есть реакции внутренних остатков цистеина в киназе друг с другом с образованием дисульфидной связи) или окисления. Активность киназы может быть выбрана из группы, состоящей из катализа реакций передачи фосфата, локализации киназы в клетке и вовлечения других белков в комплекс передачи сигнала путем модулирования конформации киназы.

2.17b. Способы лечения.

Способы согласно настоящему изобретению также включают лечение пациентов с состоянием, выбранным из группы, состоящей из хронической миелоидной и острой лимфоцитарной лейкемии, опухоли стромы желудочно-кишечного тракта, гиперэозинофильного синдрома, глиобластомы, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака легкого, рака груди, рака почек, карциномы шейки матки, вторичных метастазов первичной солидной опухоли, заболеваний глаз, характеризующихся гиперпролиферацией, которые приводят к слепоте, включая различные ретинопатии, включая диабетическую ретинопатию и возрастную дегенерацию желтого пятна, ревматоидного артрита, меланомы, рака кишечника, рака щитовидной железы, заболеваний, вызванных мутацией в пути передачи сигнала RAS-RAF-MEK-ERK-MAP, воспалений у человека, ревматоидного спондилита, остеоартрита, астмы, артрита при подагре, сепсиса, септического шока, эндотоксического шока, граммотрицательного сепсиса, синдрома токсического шока, респираторного дистресс-синдрома взрослых, паралича, реперфузионных нару-

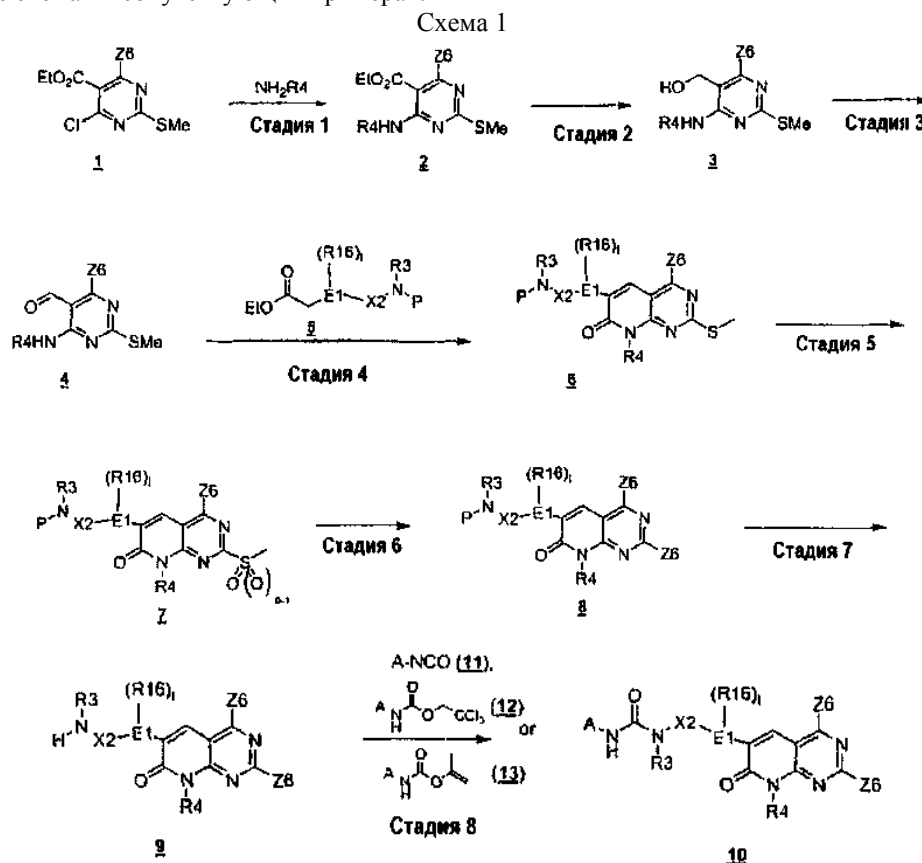
шений, травмы нервов, ишемии нервов, псориаза, рестеноза, хронической обструктивной болезни легких, резорбтивных заболеваний костей, отторжения трансплантата, болезни Крона, язвенного колита, воспалительных заболеваний кишечника, пареза и перечисленных заболеваний.

2.18. Фармацевтические препараты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут составлять часть фармацевтической композиции путем комбинирования одного или нескольких таких соединений вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Дополнительно композиция может включать добавки, выбранные из группы, включающей адъюванты, наполнители, растворители и стабилизаторы.

3. Синтез соединений согласно настоящему изобретению.

Соединения формулы IIa получают общими способами синтеза, проиллюстрированным в приведенных ниже схемах и сопутствующих примерах.



Соединения формулы IIa получают, как показано на схеме 1. На стадии 1 проводят реакцию подходящего хлорпиримидинового эфира 1 с R4-замещенным амином с получением соединения формулы 2. Предпочтительные условия для схемы 1, стадии 1 включают полярные растворители, такие как ДМФ, ТГФ, ацетонитрил, диоксан, вода или их смеси, возможно, в присутствии добавленных оснований, таких как триэтиламин, при температурах от 0 до 100°C. Восстановление эфира 2 дает спирт 3. Предпочтительные реагенты для превращения на стадии 2 включают алюминийгидрид лития в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Как показано на стадии 3, альдегид 4 можно получить путем окисления спирта 3 с использованием окислителей, таких как диоксид марганца. Конденсация альдегида 4 с эфиром 5 (стадия 4) дает пиридопиримидинон 6. Предпочтительные условия для стадии 4 включают нагревание (необязательное, 30-150°C) в ДМФ или диметилацетамиде (DMAc) в присутствии карбоната калия или карбоната цезия на протяжении периода времени от 1 ч до 4 дней. Другие предпочтительные условия для схемы 1, стадии 4 включают объединение 4 сложного эфира 5 и фторида калия на кремнеземе в диметилацетамиде при перемешивании и, возможно, обработке ультразвуком и/или необязательном нагревании (30-150°C) в течение периода от 30 мин до 48 ч. Группа "P" в формулах 5-8 представляет атом водорода или защитную группу амина (которая может присутствовать или нет), такую как трет-бутилкарбамат (Boc), бензилкарбамат (Cbz), ацетамид и т.п. Для специалистов в данной области очевидно, что фрагмент R3-N-P-X2 в формулах 5-8 может также представлять заменитель аминогруппы, такой как нитро или циано, который можно превратить в аминогруппу на стадии 7 путем восстановления в подходящих условиях.

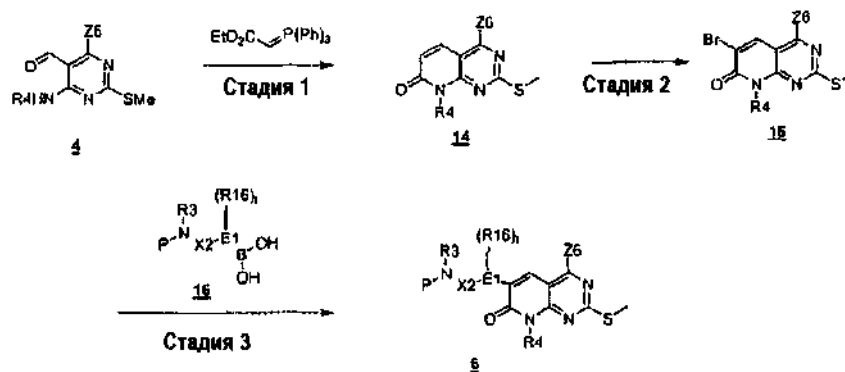
На схеме 1, стадия 5 фрагмент тиометила соединения 6 можно окислить до сульфоксида или сульфона с получением 7. Предпочтительные реагенты для таких превращений включают пероксибензойную кислоту, оксон, оксазиридины и другие окислители, которые специалисты в данной области признают

как стандартные окислители атомов серы. На практике, смеси сульфоксидов и сульфонов можно использовать на стадии 6 без предварительного разделения. На стадии 6 фрагмент сульфона или сульфоксида соединения 7 можно превратить в фрагмент Z6, связанный с пиридопиримидином через гетероатом с получением 8 путем осуществления контакта 7 с Z6-H [например, $\text{NH}(\text{R}_4)_2$, HOR_4 или HSR_4] возможно в присутствии основания, такого как калия трет-бутоксид, гидрида натрия и т.д., или в качестве альтернативы в присутствии сильной кислоты, такой как соляная кислота. Предпочтительные растворители для таких превращений включают диоксан, ДМФ, ТГФ, спиртовые растворители или чистый Z6-H при температуре в диапазоне от 0 до 200°C. Специалисты в данной области понимают, что в некоторых случаях соединения формулы 8 можно получить прямо из соединения формулы 6, используя условия стадии 6. В случае, если Z6 представляет собой водород, предпочтительные способы включают осуществление контакта соединений 6 или 7 с газообразным водородом в присутствии подходящего катализатора гидрогенирования, например Raney Nickel® (никель Ренея) или Pd на угле в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол, этилацетат или ТГФ.

На схеме 1, стадия 7 защитную группу Р, которая может присутствовать в соединении формулы 8, можно, при необходимости, удалить путем снятия защиты в подходящих условиях (например, кислотный гидролиз для Вос или гидрогенирование для Cbz) с получением соединения формулы 9. Стадия 7 может также включать превращение заместителей амина (например, нитро) в амины при помощи соответствующих реагентов (например, путем восстановления нитрогруппы Zn/аммония хлоридом или путем гидрогенирования с палладиевым катализатором). Наконец, на стадии 8 можно осуществить превращение соединения формулы 9 в соединение формулы 10, которая является примером формулы Ia, путем реакции с изоцианатами формулы A-NCO 11. Очевидно, что изоцианаты 11 можно либо непосредственно ввести в реакцию, либо приготовить *in situ*, например, путем разложения ацилазидов (перегруппировка Курциуса) в присутствии 9. Кроме того, для специалиста в данной области очевидно, что некоторые карбаматы, например трихлорэтилкарбаматы (12) и изопропенилкарбаматы (13), также действуют как эквиваленты изоцианатов и могут найти применения на стадии 8.

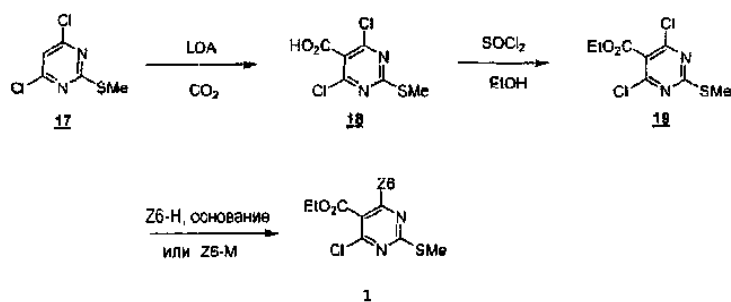
Альтернативный способ получения промежуточного соединения 6 показан на схеме 2. Обработка альдегида 4 из схемы 1 этил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом дает соединения формулы 14. Бромирование 14N бромсукцинимидом (стадия 2) дает бромид 15. На стадии 3 реакция сочетания типа Сузуки 15 с бороновыми кислотами 16 в присутствии палладиевого катализатора дает соединения формулы 6, которые можно применять с получением соединения формулы 10, как показано на схеме 1.

Схема 2



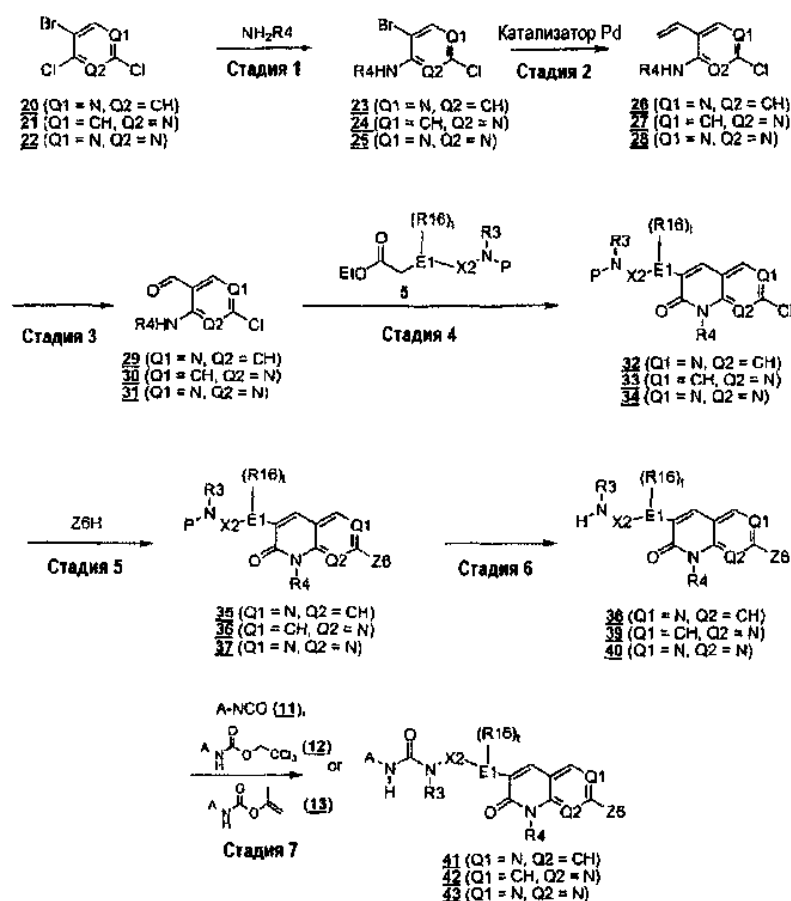
Пиримидины 1, которые нельзя свободно приобрести, можно легко получить из известного промежуточного соединения 17 [см., Seto, et al. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1485] (схема 3). Таким образом, литирование 17 под действием LDA с последующим гашением CO_2 дает кислоту 18. Превращение кислоты 18 в сложный эфир 19 дает каркас для введения группы Z6 согласно настоящему изобретению. Если фрагмент Z6 связан с пиримидином через атом азота Z6, атом кислорода Z6 или атом серы Z6, соединения формулы 1 можно получить путем осуществления контакта амина Z6-H, спирта Z6-H или тиола Z6-H с соединением 19, либо чистого (Z6-H как растворитель), либо в подходящем растворителе, таком как ДМФ, ДМСО или спиртовой растворитель в интервале температур от -78 до 200°C в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, карбонат калия или трет-бутоксид калия. В случае, если Z6 связан с пиримидином через атом углерода Z6, предпочтительный способ включает осуществление контакта соединения 19 с молекулой формулы Z6-M в присутствии палладиевого катализатора, где М - это фрагмент, который участвует в катализируемой переходным металлом реакции перекрестного связывания. Примеры подходящих групп М включают, но не ограничиваются ими, борные кислоты и их сложные эфиры, цинк, медь, олово, кремний, магний, литий и алюминий.

Схема 3



Соединения формул Ia и IIa можно получить дополнительными способами, показанными на схеме 4 ниже. Как показано на стадии 1, реакция R4-замещенных аминов с 5-бром-2,6-дихлорпиримидином (22, имеется в продаже), 3-бром-2,6-дихлорпиримидином (21, который можно получить, следуя процедуре согласно Pierrat et al. J. Comb. Chem. 2005, 7, 879-886) или 5-бром-2,4-дихлорпиримидином 20, который можно получить, следуя процедуре согласно Schlosser et al., J. Org. Chem. 2004, 70, 2494-2502) дает соединения 23-25 соответственно. На стадии 2 обработка бромидов 23-25 трибутилвинилом в присутствии палладиевого катализатора дает соединения формулы 26-28. На стадии 3 окислительное отщепление фрагмента олефина дает альдегиды формулы 29-31.

Схема 4



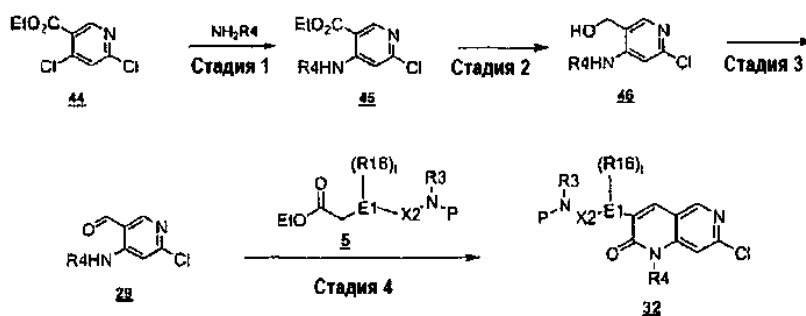
На схеме 4, стадия 4 конденсирование 29-31 с эфиром 5 дает 32-34. Предпочтительные условия для стадии 4 включают нагревание (необязательное, 30-150°C) в ДМФ или DMAc в присутствии карбоната калия или карбоната цезия на протяжении периода времени от 1 ч до 4 дней. Другие предпочтительные условия для схемы 4, стадия 4 включают сочетание альдегида 29-31, эфира 5 и фторида калия на кремнеземе в диметилацетамиде при перемешивании и, возможно, обработке ультразвуком и/или необязательном нагревании (30-150°C) в течение периода от 30 мин до 48 ч. Как описано на схеме 1, группа Р, присутствующая в формулах 32-37, представляет атом водорода или защитную группу амина (которая может присутствовать или нет), такую как трет-бутилкарбамат (Boc), бензил карбамат (Cbz), ацетамид и т.п. Для специалиста в данной области очевидно, что фрагмент R3-N-P-X2 в формуле 32-37 может также представлять заместитель аминогруппы, такой как нитро или циано, который можно превратить в аминогруппу на стадии 6 путем восстановления в подходящих условиях.

Как показано на схеме 4, стадия 5, соединения формулы 32-34 можно превратить в соединения формулы 35-37 путем замещения фрагмента хлорида 32-34 фрагментом Z6. Существуют несколько способов, которыми можно осуществить такое замещение в зависимости от природы Z6. В случае, если фрагмент Z6 связан с кольцом, содержащим Q1 через атом азота Z6, предпочтительные способы включают нагревание соединения формулы 32-34 с избытком амина Z6-N с избытком амина Z6-N либо в чистом амине, либо в растворителе, таком как N-метилпирролидон, ДМФ, ДМСО или спиртовой растворитель, в интервале температур от комнатной температуры до 200°C. Для случая арильных и гетероарильных аминов Z6-N дополнительные предпочтительные способы включают нагревание соединений 32-34 с избытком амина Z6-N и кислотным катализатором (например, TsOH, HCl, HOAc или тому подобное) в подходящем растворителе, таком как ДМФ, ДМСО или спиртовой растворитель. Дополнительные предпочтительные способы для арил- и гетероариламинов Z6-N включают нагревание соединений 32-34 в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор в подходящем растворителе, подобном 1,4-диоксану или ДМФ. В случае, когда радикал Z6 связан с кольцом, содержащим Q, через атом кислорода или серы, предпочтительные способы включают нагревание 32-34 со спиртом или триолом Z6-N в присутствии сильного основания (например, NaN или калия трет-бутоксид), либо чистого, с использованием Z6-N в качестве растворителя, или в полярном растворителе, таком как ДМФ или ДМСО, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 200°C. В случае, когда фрагмент Z6 связан с пиридопиримидином через атом углерода Z6, предпочтительные способы включают осуществление контакта соединения 32-34 с молекулой формулы Z6-M в присутствии палладиевого катализатора, где M - это фрагмент, который участвует в катализируемой переходным металлом реакции перекрестного связывания. Примеры подходящих групп M включают, но не ограничиваются ими, борные кислоты и их сложные эфиры, цинк, триалкилолово, кремний, магний, литий и алюминий. В случае, когда Z6 - это водород, предпочтительные способы включают выдерживание соединений формулы 32-34 в газообразном водороде в присутствии пригодного катализатора гидрирования, например Raney Nickel® Pd на угле, в подходящем растворителе, таком как этанол, этилацетат или ТГФ.

Как показано на схеме 4, стадия 6 удаление защитной группы Р, которая, возможно, присутствует, дает соединения формулы 38-40, которые затем можно превратить (стадия 7) в соединения формулы 41-43, которые представляют собой примеры формул Ia и Pa, способами, описанными на схеме 1.

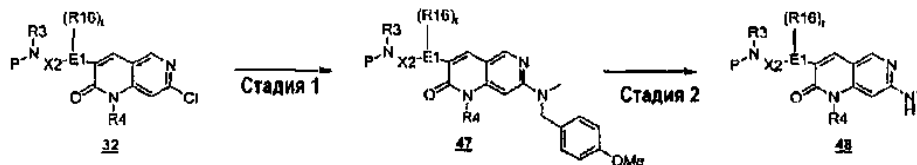
На схеме 5 показан альтернативный, предпочтительный способ получения хлорпиридин альдегидов 29, которые можно использовать для приготовления аминов 32 и соединений общей формулы Pa. Так, по аналогии со схемой 1, проводят реакцию этил 4,6-дихлороникотината (44) с R4-замещенным амином, в результате чего получают соединение формулы 45. Предпочтительные условия для схемы 5, стадии 1 включают полярные растворители, такие как ДМФ, ТГФ, ацетонитрил, диоксан, воду или их смеси, возможно, в присутствии добавленных оснований, таких как триэтиламин, при температурах от 0 до 100°C. Восстановление эфира 45 дает спирт 46. Предпочтительные реагенты для превращения на стадии 2 включают алюмогидрид лития в ТГФ при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Как показано на стадии 3, альдегид 29 можно получить путем окисления спирта 46 окислителями, такими как диоксид марганца. Конденсация альдегида 29 с эфиром 5 согласно схеме 4 дает 32, который можно использовать с получением соединения формулы Pa.

Схема 5



Очевидно, что в описанных выше схемах некоторые Z6 можно использовать с защитными группами, что потребует дополнительных стадий удаления защитных групп. Например, на схеме 6 показан предпочтительный способ получения пиридопиридина формулы 48, где Z6 представляет собой NHMe. На схеме 6, стадия 1 проводят реакцию хлорпиридина 32 с (4-метоксибензил)метиламином и получают 47. Стадию 1 можно осуществить в чистом (4-метоксибензил)метиламине при температурах в диапазоне от 150 до 200°C. Либо в более предпочтительном случае стадию 1 можно провести с лишь небольшим избытком (4-метоксибензил)метиламина и DBU (1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ена) в N-метилпирролидоне при температурах от 150 до 200°C. На стадии 2 удаление защитной группы 4-метоксибензила из 41 под действием трифторуксусной кислоты дает амин 48.

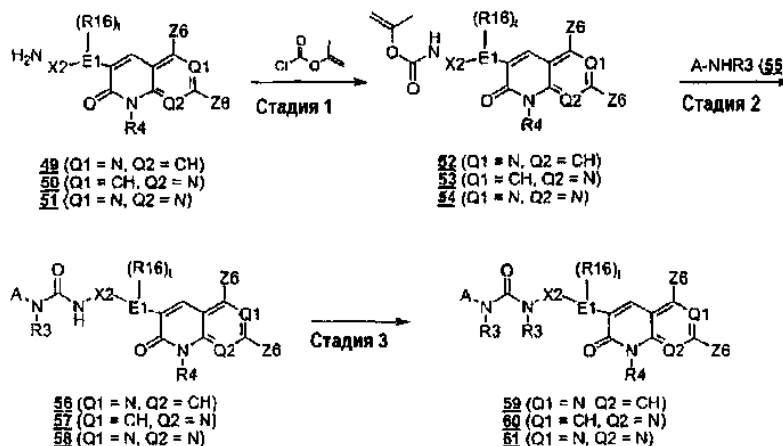
Схема 6



В дополнении к способам получения мочевины, описанным на схемах 1 и 4 выше, мочевины формул Ia и Pa можно также получить, как показано на схеме 7. На схеме 7, стадия 1 проводят реакцию аминов формул 49-51 с изопропенилхлорформатом, в результате чего получают соответствующие изопропенилкарбаматы 52-54. На стадии 2 проводят реакцию карбаматов с 52-54 с аминами формулы A-NHR3 (55) с получением мочевины формул 56-58. В случае, если R3 не является H, монозамещенные мочевины 56-58 можно (но не обязательно) превратить далее в бис-R3-замещенные мочевины 59-61. Так, на стадии 3 осуществление контакта NH-мочевин 56-58 с алкилгалидами в присутствии основания, например карбоната калия, NaNH, калия трет-бутоксид или BEMP, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, дает мочевины 59-61, в которых новая введенная группа R3 представляет собой алкил.

В качестве альтернативы осуществление контакта мочевины 56-58 с ацетатом меди(II) и фенилборновыми кислотами [См. Chan et.al., Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865; Chan et.al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933-2936; Chan, D.M.T. Tetrahedron Lett. 1996, 31, 9013-9016] дает аналогичные соединения 59-61, в которых новый введенный R3 представляет собой фенил.

Схема 7



Общий способ А. В раствор исходного пиразоломина (1 экв.) в EtOAc добавили 2,2,2-трихлорэтилхлорформат (1,1 экв.) и насыщенный NaHCO₃ (2-3 экв.). Спустя 3 ч перемешивания при комнатной температуре фазы разделили и водную фазу экстрагировали EtOAc. Смешанные органические экстракты промыли солевым раствором, высушили (Na₂SO₄) и сконцентрировали под вакуумом с получением сырого карбамата TROC ((2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил)пиразоломина). К карбамату (1 экв.) в ДМСО добавили диизопропилэтиламин (2 экв.), подходящий амин (2 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч или до полного поглощения исходного карбамата. К смеси добавили воду и продукт экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Смешанные органические экстракты промыли солевым раствором, высушили (Na₂SO₄) и сконцентрировали под вакуумом с получением сырого продукта, который очистили путем хроматографии на колонках с получением желаемого соединения.

Общий способ В. К суспензии амина (обычно 0,67 ммоль) в EtOAc (2 мл) добавили 1н. водный NaOH. Реакционную смесь охладили и обработали изопропенил хлорформатом (0,1 мл, 0,94 ммоль) более 30 с. Реакционную смесь перемешивали 15 мин и 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь вылили в ТГФ-EtOAc (1:1; 40 мл) и отмыли H₂O (2×10 мл) и солевым раствором (2×10 мл). Органическую фракцию высушили (Na₂SO₄), сконцентрировали под вакуумом и остаток очистили на хроматографических колонках с получением желаемого (проп-1-ен-2-ил)карбамата. К карбамату (обычно 0,26 ммоль) добавили подходящий амин (обычно 0,26 ммоль) в ТГФ (2 мл) и 1-метилпирролидин (каталитическое количество) при 60°C в течение 18 ч. Смесь разбавили CH₂Cl₂ (2 мл) и гексаном (0,5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок отфильтровали и высушили, полученное твердое вещество путем обработки 0,1н. раствором HCl превратили в гидрохлоридную соль амина и лиофилизировали.

Общий способ С. В перемешиваемый раствор амина (2 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (4 ммоль, 2,00 экв.) в CH₂Cl₂ (18 мл) при комнатной температуре добавили Troc-Cl (1,87 ммоль, 1,05 экв.). Спустя 4 ч реакционную смесь промыли 3М HCl (1×), насыщенным раствором NaHCO₃ (1×), высушили (Na₂SO₄), отфильтровали и выпарили с получением желаемого 2,2,2-трихлорэтилкарбамата. Продукт использовали в следующей реакции.

2,2,2-Трихлорэтилкарбамат (0,7 ммоль, 1,00 экв.), подходящий (0,7 ммоль, 1,00 экв.) и $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1,54 ммоль, 2,20 экв.) смешали в ДМСО (3 мл) и перемешивали при нагревании при 70°C. Спустя 18 ч реакционную смесь разбавили солевым раствором (30 мл) и проэкстрагировали EtOAc (3×). Смешанную органическую фракцию промыли солевым раствором (2×), высушили (MgSO_4), отфильтровали и выпарили с получением сырого продукта, который очистили путем импульсной колоночной хроматографии.

Общий способ D. В перемешиваемый раствор карбоновой кислоты (0,50 ммоль, 1,00 экв.) и DPPA (0,75 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (5,0 мл) при комнатной температуре добавили Et_3N (1,5 ммоль, 3,00 экв.). После помешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавили подходящий амин (0,76 ммоль, 1,50 экв.) и смесь нагрели до 100°C. Спустя 2 ч реакционную смесь охладил при комнатной температуре, разбавили солевым раствором и экстрагировали EtOAc (2×). Смешанную органическую фракцию промыли 3М HCl (1×), насыщенным раствором NaHCO_3 (2×) и солевым раствором (1×), высушили (MgSO_4), отфильтровали и выпарили с получением сырого продукта, который очистили путем колоночной флэш-хроматографии с получением желаемой мочевины.

Общий способ E. В раствор арилсульфона и/или арилсульфоксида (0,4 ммоль) в ТГФ добавили подходящий амин (2 ммоль, 5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь разбавили EtOAc (3 мл) и полученный осадок отфильтровали, промыли и высушили с получением желаемого продукта ариламина.

Общий способ F. В перемешиваемую суспензию изоцианата (0,51 ммоль, 1,00 экв) и пиридина (0,0418 мл, 0,51 ммоль, 1,00 экв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре добавили подходящий амин (0,51 ммоль, 1,00 экв.). Постепенно образовалась густая суспензия. Спустя 3,5 ч осадок отобрали фильтрованием, хорошо прополоскали в CH_2Cl_2 и высушили на фильтре с получением желаемой мочевины.

Общий способ G. В раствор амина (11 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавили LiHMDS (22 ммоль) при -78°C в атмосфере Ar. Спустя 20 мин добавили проп-1-ен-2-ил хлорформат (11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 30 мин. Реакцию погасили 2н. HCl (15 мл) при -78°C и нагрели при комнатной температуре.

Реакционную смесь разбавили солевым раствором (50 мл) и EtOAc (50 мл), органическую фазу отделили и промыли солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом. В результате путем хроматографии на силикагеле или перекристаллизации получили соответствующий проп-1-ен-2-ил карбамат.

В карбамат (обычно 0,26 ммоль) добавили подходящий амин (обычно 0,26 ммоль) в ТГФ (2 мл) и 1-метилпирролидин (каталитическое количество) при 60°C в течение 18 ч. Смесь разбавили CH_2Cl_2 (2 мл) и гексаном (0,5 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок отфильтровали и высушили, полученное твердое вещество путем обработки 0,1н. раствором HCl превратили в гидрохлоридную соль амина и лиофилизировали.

Пример A1.

К раствору соединения из примера A3 (6,0 г, 19 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) сразу добавили м-хлорпероксибензойную кислоту (м-ХПБК, 6,5 г, 38 ммоль). После перемешиваний при комнатной температуре в течение 2 ч добавили насыщенный водный раствор NaHCO_3 и водный раствор NaHSO_3 и продолжали перемешивание в течение нескольких минут. Объединенные органические фазы промыли солевым раствором, высушили и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДМСО (5 мл) и добавили аммиак в диоксане (2М, 200 мл, 400 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а осадок очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали 2-амино-6-(3-амино-4-фторфенил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (1,9 г, 35% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,63 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,39 (ушир.с, 2H), 7,12 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,03 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,80 (м, 1H), 3,53 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 286,2 ($M+H^+$).

Пример A2.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A9 (3,50 г, 10,6 ммоль) окислили хлорпероксибензойной кислотой (мCPBA, мХПБК) (2,87 г, 11,7 ммоль, 70 вес.%) с получением промежуточного 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-этил-2-(метилсульфинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (2,35 г, 61% выход). Промежуточное соединение (1,40 г, 3,86 ммоль) и 0,5М аммиак в диоксане (15,5 мл, 2 экв.) смешивали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-амино-6-(3-амино-4-фторфенил)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (0,65 г, 56% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,63 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=2,4$, 8,8 Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,8$, 11,6 Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,31 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

ЖХ-МС (EI) m/z : 300,0 ($M+H^+$).

Пример A3.

Смесь соединения из примера C1 (15 г, 82 ммоль), этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетата (19,4 г, 98 ммоль; получен способом согласно Kuse et al. Tetrahedron (2005), 61, 5754-5762) и K_2CO_3 (34,0 г, 246

ммоль) в ДМФ (100 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Смесь вливали в воду и экстрагировали продукт этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (13,0 г, 50% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,91 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,15 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=11,4, 8,4, 1H), 6,80 (м, 1H), 5,21 (ушир.с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,60 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 317,2 (M+H⁺).

Пример A4.

Следуя общему способу E, 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-этил-2-(метилсульфинил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она из примера 2 (0,94 г, 2,73 ммоль) и 2,0М метиламин/ТГФ (2,73 мл, 5,5 ммоль) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт перемешивали с раствором 60% CH₂Cl₂/гексан (10 мл) в течение 10 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали раствором 60% CH₂Cl₂/гексан и сушили с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-этил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (0,32 г, 37% выход) в форме твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,62 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,11 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=11,2 Гц, 8,0 Гц, 1H), 6,78-6,74 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,39-4,35 (м, 2H), 2,89 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,26-1,22 (м, 3H);

МС (ESI) m/z: 314,3 (M+H⁺).

Пример A5.

Следуя двухстадийной процедуре, аналогичной примеру A27, соединение из примера A55 (1,3 г, 3,2 ммоль) и 4-метоксибензиламин (10 мл) превращали в 7-амино-3-(3-амино-4-фторфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,55 г, 54% выход, две стадии).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,34 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,07 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,50 (с, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,47 (с, 3H).

МС (ESI) m/z (M+H⁺): 285,3.

Пример A6.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A10 (0,200 г, 0,605 ммоль) и N,N-диметилэтилендиамин (0,334 мл, 3,03 ммоль) смешивали с получением 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (0,095 г, 42% выход) в форме желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,85 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,57 (кв, J=5,6 Гц, 2H), 2,56 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 371,2 (M+H⁺).

Пример A7.

Смесь соединения из примера A11 (0,050 г, 0,16 ммоль) и N,N-диметилэтан-1,2-диамина (2,0 мл, 18 ммоль) нагревали при 175°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (6 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (6 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали, в результате получали 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-7-(2-(диметиламино)этиламино)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,050 г, 86% выход) в форме светло-желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,28 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,58 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,40 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 2,60 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,28 (с, 6H), 2,09 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 370,2 (M+H⁺).

Пример A8.

Следуя процедурам, аналогичным описанным в примере C2 и примере A2, этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат, циклопропиламин, этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетат (полученный способом по Kuse et al. Tetrahedron (2005), 61, 5754-5762) и 0,5М аммиак в диоксане (2 мл) смешивали с получением 2-амино-6-(3-амино-4-фторфенил)-8-циклопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она в форме грязно-белого твердого вещества (67 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,57 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,06 (дд, J=9,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=11,2 Гц, 11,6 Гц, 1H), 6,75-6,71 (м, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 1,18-1,13 (м, 2H), 0,83-0,78 (м, 2H);

МС (ESI) m/z: 312,0 (M+H⁺).

Пример A9.

Способ 1. К раствору соединения из примера C2 (8,0 г, 0,041 моль) и этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетата (8,0 г, 0,041 моль) в диметилацетамиде (200 мл) добавили KF на Al₂O₃ (40 вес.%, 40 г,

0,275 моль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат до сухого состояния. Остаток промывали этиловым эфиром с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-этил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (10,9 г, 81% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,88 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,10 (дд, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=11,4, 8,6 Гц, 1H), 6,76 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,36 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 331,1 [M+H]⁺.

Способ 2. Соединение из примера C2 (2,08 г, 10,5 ммоль), этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетат (2,29 г, 11,6 ммоль) и порошок K₂CO₃ (4,37 г, 31,6 ммоль) смешивали в ДМФ (15 мл) и тщательно перемешивали при нагревании при 110°C в атмосфере N₂. После завершения реакции смесь частично охлаждали и разбавляли H₂O (60 мл), в результате чего происходило осаждение продукта. Суспензию тщательно охлаждали во льду. Твердое вещество фильтровали и промывали водой (100 мл), в результате получали сырой продукт, 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-этил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (3,50 г, 100% выход).

Пример A10.

Через раствор соединения из примера D4 (2 г, 8,0 ммоль), 6-бром-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (2,5 г, 8,8 ммоль) и карбоната калия (3,3 г, 23,9 ммоль) в ДМФ (10 мл) в течение 20 мин барботировали азот, затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (460 мг, 0,4 ммоль) и продолжали обработку азотом в течение 30 мин. Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Остаток ДМФ удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (1,1 г, 42,3% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,86 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,87 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,96 (ушир.с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

МС (ESI) m/z: 331,2 (M+H)⁺.

Способ 2. Соединение из примера C1 (3 г, 16,4 ммоль) и примера D1 (3,46 г, 16,4 ммоль) объединяли в диметилацетамиде (30 мл). Добавляли KF/Al₂O₃ (40 вес.%, 19 г, 130 ммоль) и полученную в результате суспензию тщательно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Твердые вещества удаляли фильтрованием и фильтрат промывали диметилацетамидом. Смешанные органические фазы концентрировали в вакууме, в результате чего получали остаток, который разбавляли водой и фильтровали с получением 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (700 мг, 13% выход).

Способ 3. Cs₂CO₃ (40,0 г, 123 ммоль) добавляли к раствору соединения из примера D1 (10,00 г, 47 ммоль, 1 экв.) и соединения из примера C1 (8,0 г, 44 ммоль, 0,92 экв.) в ДМФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляли воду (800 мл) при перемешивании. Осадок фильтровали и промывали водой, в результате получали сырой продукт. Сырой продукт разбавляли в метаноле при нагревании до 50°C в течение 20 мин. Горячую суспензию фильтровали и собранные твердые вещества сушили в вакууме, в результате получали 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (11,4 г, 73% выход).

Пример A11.

К раствору соединения из примера C3 (2 г, 11,8 ммоль) в диметилацетамиде (40 мл) добавляли соединение из примера D1 (2,5 г, 11,8 ммоль), а затем KF/Al₂O₃ (40 вес.%, 10 г, 68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и вливали фильтрат в воду, осадок собирали фильтрованием и сушили с получением 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-7-хлор-1-метил-1, 6-нафтиридин-2 (1H)-она (2,5 г, 69% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,72 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 6,88 (д, J=12,3 Гц, 1H), 6,60 (д, J=6 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,95 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 318,0 [M+H]⁺.

Пример A12.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A3 (4,0 г, 12,6 ммоль), м-ХПБК (3,43 г, 13,9 ммоль) и метиламингидрохлорид (1,73 г, 25,3 ммоль) смешивали с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она в форме желтого твердого вещества (3,00 г, 79% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,70 и 8,62 (ушир.с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,11 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=11,6, 8,0 Гц, 1H), 6,77 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,59 и 3,54 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,4 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 300,3 [M+H]⁺.

Пример A13.

Раствор соединения из примера A3 (2,5 г, 7,9 ммоль) в EtOH (30 мл) обрабатывали Raney Nickel® (никель Ранея) (50% суспензия в воде, 10 г, 85 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в

течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате получали сырой продукт, который промывали холодным MeOH (2 мл) с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-метил-8Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-она (1,0 г, 47% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 9,10 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,14 (дд, $J=8,7$, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=11,4$, 8,4 Гц, 1H), 6,82 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 3,58 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 271,3 ($M+H^+$).

Пример A14.

Раствор соединения из примера A10 (500 мг, 1,5 ммоль) в диоксане (1 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 мл) нагревали до 180°C в стальной бомбе в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, в результате получали 2-амино-6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-метилпиридо[2,3-д]пиримидин-7(8Н)-она (110 мг, 24% выход).

^1H ЯМР (300 Гц, DMSO- d_6): δ 8,58 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,25 (с, 2H), 6,85 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 1,95 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 300,3 [$M+H^+$].

Пример A15.

По аналогии с примером A3 4-амино-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (1 г, 5,9 ммоль, полученный согласно Barvian et al., J. Med. Chem. (2000), 43, 4606-4616), K_2CO_3 (2,4 г, 17,4 ммоль) и этиловый эфир (3-амино-4-фторфенил)кислоты (1,4 г, 7,1 ммоль) объединяли с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-2-(метилтио)пиридо[2,3-д]пиримидин-7(8Н)-она (1,1 г, 56% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12,51 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,12 (дд, $J=9,0$, 2,1 Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=11,4$, 8,4 Гц, 1H), 6,80 (м, 1H), 5,19 (с, 2H), 2,55 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 303,2 [$M+H^+$].

Пример A16.

Смесь соединения из примера C1 (2,4 г, 13 ммоль), соединения из примера D2 (2,8 г, 13 ммоль) и $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40 вес.%, 10 г, 69 ммоль) в диметилацетамиде перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и хроматографировали, в результате получали 6-(5-амино-2,4-дифторфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-д]пиримидин-7(8Н)-он (2,5 г, 58% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,91 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,13-7,06 (т, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,85-6,80 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,59 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 335,0 [$M+H^+$].

Пример A17.

К раствору соединения из примера D3 (3 г, 13 ммоль) соединения из примера C1 (2,4 г, 13 ммоль) в диметилацетамиде (50 мл) добавили $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40 вес.%, 10 г, 69 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и вливали в воду. Осадок собирали фильтрованием и промывали Et_2O , в результате получали 6-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-8-метил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-д]пиримидин-7-он (2,9 г, 64% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,59 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,09 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,72 (ушир.с, 2H), 2,62 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 351,2 [$M+H^+$].

Пример A18.

Раствор соединения из примера C2 (2,0 г, 10,2 ммоль), примера D3 (2,3 г, 10,2 ммоль) и $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40 вес.%, 4 г, 27 ммоль) в безводном диметилацетамиде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате чего получали 6-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-8-этил-2-(метилтио)пиридо[2,3-д]пиримидин-7(8Н)-он (2,5 г, 67,6% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,89 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,23 (д, $J=11,1$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,35 (кв, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,22 (т, $J=6,6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 365,2 [$M+H^+$].

Пример A19.

Соединение из примера C4 (1 г, 4,2 ммоль) в диметилацетамиде (10 мл), этил (3-амино-4-фторфенил)ацетат (0,83 г, 4,2 ммоль) и $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40 вес.%, 2 г, 34 ммоль) в диметилацетамиде (10 мл) объединяли, следуя процедуре примера A17, в результате получали 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-циклопентил-2-(метилтио)пиридо[2,3-д]пиримидин-7(8Н)-он (1 г, 64% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,63 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,13 (дд, $J=8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=10,8$, 8,4 Гц, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,05 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,13-2,05 (м, 2H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,72-1,65 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 371,0 [$M+H^+$].

Пример A20.

В раствор соединения из примера A10 (1,30 г, 3,93 ммоль) в этаноле (20 мл) помещали Baney Nickel® (50% суспензия в воде, 5,08 г, 43,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite и промывали EtOH. Объединенные фильтраты упаривали. Остаток обрабатывали EtOAc и фильтровали твердое вещество, в результате чего получали 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,65 г, 58% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,10 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,90 (д, J=12,8 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,00 (ушир.с, 2H), 3,67 (с, 3H), 1,97 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 285,0 (M+H⁺).

Пример A21.

Соединение из примера C4 (2 г, 8,4 ммоль) и соединение из примера D1 (1,78 г, 8,4 ммоль) объединяли, следуя процедуре примера A19, в результате получали 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-циклопентил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,9 г, 27% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,53 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 6,82 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,98 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,26 (м, 2H), 2,03-1,97 (м, 5H), 1,85-1,83 (м, 2H), 1,62-1,60 (м, 2H);

МС (ESI) m/z: 385,0 [M+H]⁺.

Пример A22.

Соединение из примера A25 (2,0 г, 6,3 ммоль) в метаноле (50 мл) гидрогенировали (45 фунтов/кв.дюйм) в течение ночи при 50°C в присутствии 10% Pd(OH)₂ (катализатор Пирлмана, 0,5 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,81 г, 45% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,91 (с, 1H), 8,54 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,51 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=11,6, 8,4 Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,27 (кв, 7,2 Гц, 2H), 1,21 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z (M+H⁺): 284,2.

Пример A23.

В стальную бомбу помещали соединение примера A25 (2,5 г, 7,8 ммоль) и 4-метоксибензиламин (20 мл). Бомбу закрывали и смесь нагревали до 180°C в течение 6 ч. Охлажденную реакционную смесь вливали в раствор AcOH (15 мл) в ледяной воде (100 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, в результате получали 7-(4-метоксибензиламино)-3-(3-амино-4-фторфенил)-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (2,8 г, 85% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,39 (с, 1H), 7,76 (с, J=6,0 Гц, 1H), 7,45 (ушир.с, 1H), 7,28 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,74 (м, 1H), 6,27 (с, 1B), 5,08 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,08 (кв, J=7,2, 14,0 Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z 419,3 (M+H⁺).

К раствору ТФА в CH₂Cl₂ (10%, 50 мл) добавляли 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-этил-7-(4-метоксибензиламино)-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (2,0 г, 4,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×75 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, в результате получали 7-амино-3-(3-амино-4-фторфенил)-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,45 г, 32% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,35 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,09 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=11,4, 8,4 Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,44 (с, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,08 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ES) m/z (M+H⁺): 299,3.

Пример A24.

Следуя двухстадийной процедуре из примера A23, соединение из примера A25 (0,85 г, 2,7 ммоль) и 4-метоксибензилметиламин (10 мл) объединяли с получением 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (0,45 г, 32% выход, 2 стадии).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,40 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,11 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,76 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 2,85 (ушир.с, 3H), 1,20 (т, J=6,0, 3H);

МС (ESI) m/z (M+H⁺): 313,3.

Пример A25.

Раствор соединения из примера C5 (6,0 г, 0,033 моль), этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетата (6,4 г, 0,033 моль) и K₂CO₃ (9,17 г, 0,066 моль) в ДМФ (100 мл) нагревали до 80°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным солевым раствором (3×100 мл), сушили (MgSO₄), концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии, в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-хлор-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он

(7,0 г, 67,9% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,75 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,13 (дд, $J=8$, 8, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=11,6$, 8,4 Гц, 1H), 6,80 (м, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,25 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 318,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A26.

Соединение из примера A11 (1,36 г, 4,28 ммоль, 1,00 экв.), 4-метокси-N-метилбензиламин (0,971 г, 6,42 ммоль, 1,50 экв.) и DBU (1,8-дiazобисцикло[5,4,0]ундек-7-ен, 0,960 мл, 6,42 ммоль, 1,50 экв.) объединяли в NMP (N-метилпирролидон, 20 мл) и перемешивали при нагревании при 180°C в атмосфере аргона в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на H_2O (200 мл). Сразу отделялись твердые вещества, которые собирали фильтрованием и тщательно промывали H_2O . Сухое вещество сушили на фильтре до влажного состояния и затем растворяли в EtOAc. Раствор сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали, в результате получали 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,86 г, 100% выход) в форме ломкой коричневой пены, которую использовали в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,45 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,86-6,82 (м, 1H), 6,57 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,88 (ушир.с, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 1,94 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 433,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

7-((4-Метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,86 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (9,5 мл, 13,8 г, 121 ммоль, 28 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь медленно обрабатывали 2М Na_2CO_3 до тех пор, пока смесь не становилась лишь слабо щелочной. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали H_2O , частично сушили на воздухе, а затем в вакууме при 65°C. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (100% EtOAc до 25% ТГФ/EtOAc), в результате получали 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,86 г, 64% выход) в форме грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,35 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,99 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,87 (ушир.с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,84 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 1,94 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 313,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A27.

Раствор соединения из примера A11 (2,2 г, 6,9 ммоль) в 4-метоксибензиламин (30 мл) нагревали с обратным холодильником при 140°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в 20% водный раствор уксусной кислоты и перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали, в результате получали 7-(4-метоксибензиламино)-3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (2,3 г, 79% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,81 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,81-7,78 (д, $J=9$ Гц, 2H), 7,35-7,32 (д, $J=9$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=9$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,05-5,02 (д, $J=9$ Гц, 2H), 4,86 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,52 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,9 ммоль) добавляли к раствору 7-(4-метоксибензиламино)-3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (0,8 г, 1,9 ммоль) в ДХМ (10 мл) и нагревали реакционную смесь с обратным холодильником при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь промывали водой и объединенные водные фазы нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до pH 7-8. Затем водные фазы экстрагировали EtOAc (3×50 мл), экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, в результате получали 7-амино-3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,3 г, 53% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,29 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,83 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,48 (с, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,45 (с, 3H), 1,94 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 299,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A28.

Соединение из примера D3 (3 г, 12,9 ммоль), соединение из примера C3 (2,2 г, 12,9 ммоль) и $\text{KF/Al}_2\text{O}_5$ (40%, 6 г, 41 ммоль) объединяли в диметилацетамиде (40 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение примерно 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток промывали Et_2O , в результате получали 3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (2,6 г, 59,6% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,74 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,23 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,60 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 338,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (2,5 г, 7,4 ммоль) и 4-метокси-N-метилбензиламида (4 мл) нагревали до 180°C в атмосфере N_2 в течение приблизительно 3

ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли Et₂O. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (3 г, 89% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,47 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,86 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,87 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,52 (с, 3H), 3,09 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 453,2 [M+H]⁺.

Раствор 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (3 г, 6,6 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) обрабатывали ТФА (20 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в 10% водном растворе HCl (50 мл), водную фазу промывали EtOAc. Водную фазу нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ до pH 8 и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, в результате получали 3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-1-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,6 г, 72% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,36 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,17 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,71 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,42 (с, 1H), 2,84 (д, J=4,4 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 333,1 [M+H]⁺.

Пример A29.

Соединение из примера C3 (2 г, 9,3 ммоль), соединение из примера D2 (1,6 г, 9,3 ммоль) и KF/Al₂O₃ (40%, 5 г, 34,4 ммоль) объединяли в диметилацетамиде и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии, в результате получали 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (2 г, 68% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,41 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,81-6,75 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,48 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 322,7 [M+H]⁺.

3-(5-Амино-2,4-дифторфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (2,4 г, 7,5 ммоль) и 4-метокси-N-метилбензиламин (10 мл) объединяли в закупоренном сосуде и нагревали до 200°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли в вакууме, остаток очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (3 г, 91% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (3 г, 6,8 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли CF₃COOH (20 мл), полученную в результате смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь водой. Объединенные водные фазы нейтрализовали NH₃·H₂O до pH 7. Осадок собирали фильтрованием и сушили с получением 3-(5-амино-2,4-дифторфенил)-1-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (661 мг, 30% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,39 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,08-6,93 (м, 2H), 6,80 (дд, J=10,2, 8,1 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,84 (д, J=4,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 317,0 [M+H]⁺.

Пример A30.

Способом, аналогичным описанному для примера A26, соединение из примера A34 (1,61 г, 4,85 ммоль) превращали в 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,16 г, 73% выход для двух стадий).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,36 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,94-6,92 (ушир.м, 1H), 6,83 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,87 (ушир.с, 2H), 4,12 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,84 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,185 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 327,2 (M+H).

Пример A31.

Соединение из примера A34 (2,5 г, 7,5 ммоль) и 4-метоксибензиламин (30 мл) объединяли, следуя процедуре, 2 стадии примера A27, в результате получали 7-амино-3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,9 г, 46% выход, 2 стадии).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,30 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,83 (д, J=12,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,40 (с, 2H), 6,32 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,07 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,94 (с, 3H), 1,19 (т, J=6,9 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 313,3 [M+H]⁺.

Пример A32.

Соединение из примера C5 (3,5 г, 19 ммоль), соединение из примера D3 (4,4 г, 19 ммоль) и KF/Al₂O₃ (40 вес.%, 10 г, 69 ммоль) объединяли, следуя процедуре примера A17, в результате получали 3-(5-

амино-2-хлор-4-фторфенил)-7-хлор-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (4 г, 60% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,75 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,24 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,25-4,24 (м, 2H), 1,18 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 352,1 [M+H]⁺.

Пример А33.

Следуя процедуре примера А28, стадии 2 и 3, соединение из примера А32 (3 г, 8,5 ммоль) превращали в 3-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1 г, 32% выход после двух стадий).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,46 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,1 (д, J=11,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,95 (ушир.с, 1H), 4,14 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,14 (т, J=6, 8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 347,2 [M+H]⁺.

Пример А34.

Соединение из примера D1 (1,32 г, 6,25 ммоль, 1,00 экв.), соединение из примера C5 (1,15 г, 6,25 ммоль, 1,00 экв.) и KF/Al₂O₃ (40,00 вес.%, 9,08 г, 625 ммоль, 10,00 экв.) объединяли в диметилацетамиде (35 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite с промывкой EtOAc (3×35 мл). Объединенные фильтраты промывали H₂O (3×50-75 мл). Объединенные водные фазы экстрагировали EtOAc (1×).

Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2×), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии (5% EtOAc/гексаны до 100% EtOAc), в результате получали 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-7-хлор-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,61 г, 78% выход) в форме хрупкой пленки.

МС (ESI) m/z: 332,0 (M+H), 334,0 (M+2+H).

Пример А35.

Раствор этил 4,6-дихлорникотината (16 г, 73 ммоль), анилина (8,2 г, 88 ммоль) и концентрированный HCl (0,5 мл) в EtOH (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Добавляли воду, раствор подщелачивали до pH 8 и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии, в результате получали этил 6-хлор-4-(фениламино)никотинат (10 г, 50% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,73 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 3H), 6,78 (с, 1H), 4,37 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Раствор этил 6-хлор-4-(фениламино)никотината (19 г, 89 ммоль) в безводном ТГФ (40 мл) добавляли по каплям к суспензии LiAlH₄ (8,5 г, 223 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь гасили путем добавления 10% водного NaOH (8,5 мл) и воды (8,5 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием, органическую фазу концентрировали в вакууме, в результате получали (6-хлор-4-(фениламино)пиридин-3-ил)метанол (12 г, 80% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,09 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,39-7,10 (м, 5H), 6,73 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 4,52 (с, 2H).

MnO₂ (39 г, 448 ммоль) добавляли к раствору (6-хлор-4-фениламинопиридин-3-ил)метанола (13 г, 56 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали, в результате получали 6-хлор-4-(фениламино)никотинальдегид (11 г, 86% выход).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,18 (с, 1H), 9,99 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,49-7,31 (м, 5H), 6,80 (с, 1H).

Смесь 6-хлор-4-(фениламино)никотинальдегида (3 г, 13 ммоль), этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетата (2,6 г, 13 ммоль) и KF/Al₂O₃ (40 вес.%, 10 г, 69 ммоль) в диметилацетамиде (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали в вакууме. После рекристаллизации (EtOAc) получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-хлор-1-фенил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (2,6 г, 55% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 3H), 7,40 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,13 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,02 (т, J=10,0 Гц, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,19 (с, 2H);

МС (ESI) m/z: 366,2 [M+H]⁺.

Пример А36.

Суспензию соединения из примера А35 (2,5 г, 7 ммоль) в 4-метоксибензилметиламине (5 мл) нагревали при 160°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли эфиром. Полученный белый осадок собирали фильтрованием и сушили с получением 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(3-амино-4-фторфенил)-1-фенил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (3 г, 77%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Суспензию 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(3-амино-4-фторфенил)-1-фенил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (3,0 г, 6 ммоль) в смеси CF₃CO₂H и CH₂Cl₂ (3:7, 30 мл) нагревали с обратным холодильником в

течение ночи. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали (EtOAc-петролейный эфир), в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-(метиламино)-1-фенил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1 г, 45% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,43 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 3H), 7,31-7,29 (м, 2H), 7,10-6,75 (м, 4H), 5,26 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,63 (ушир.с, 3H);

МС (ESI) m/z : 361,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A37.

Смесь соединения из примера A60 (1,1 г, 3,7 ммоль) и 28% аммония гидрохлорид (6,0 мл) в закупоренном сосуде нагревали при 160°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали холодным EtOAc, в результате получали 2-амино-6-(3-аминофенил)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (440 мг, 45% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,61 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,24 (ушир.с, 2H), 7,02 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,05 (ушир.с, 2H), 3,54 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : 268,1 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Пример A38.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A28, соединение из примера A55 превращали в 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,6 г, 59% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,39 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,07 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,05-6,93 (м, 2H), 6,75 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,50 (с, 3H), 2,84 (д, $J=4,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 299,2 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Пример A39.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A10 (1,500 г, 4,54 ммоль, 1,0 экв.), 3-хлорпербензойную кислоту (70 вес.%, 269 мг, 1,090 ммоль, 1,20 экв.) и 2.0M MeNH₂ в ТГФ (11,400 мл, 22,80 ммоль, 5,00 экв.) смешивали с получением сырым 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (1,56 г, 105% выход) в форме оранжевой пленки, которую использовали как есть.

МС (ESI) m/z : 314,3 $(\text{M}+\text{H})$.

Пример A40.

В диметилацетамид (30 мл) помещали 4-аминоникотинальдегид (1,50 г, 12,3 ммоль) и этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетат (2,42 г, 12,3 ммоль). К полученной смеси добавляли 40% KF/глинозем (8,92 г, 61,4 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь фильтровали через слой Celite, промывали слой этилацетатом (2×30 мл). Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и оставляли двухфазную смесь для осаждения. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (2×25 мл), сушили в линии высокого вакуума при 65°C в течение 3 ч и полуденное вещество идентифицировали как 3-(3-амино-4-фторфенил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,55 г, 49% выход). Использовали как есть.

МС (ESI) m/z : 256,0 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Пример A41.

Соединение из примера C2 (5,0 г, 25 ммоль), соединение из примера D1 (5,8 г, 27 ммоль) и Cs₂CO₃ (22,7 г, 70 ммоль) объединяли в ДМФ (150 мл) и перемешивали при 60°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток промывали этиловым эфиром, в результате получали 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-этил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (3,59 г, 42% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,88 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 6,89 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,61 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,38 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,24 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 345,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A42.

Соединение из примера C6 (4,2 г, 19,9 ммоль), соединение из примера D1 (4,2 г, 20 ммоль) и Cs₂CO₃ (16,86 г, 51,74 ммоль) объединяли в ДМФ (80 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (1,47 г, 20% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,83 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,86 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,71 (м, 1H), 4,92 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,53 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 359,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A43.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A10 (0,200 г, 0,605 ммоль) и N',N'-диметилпропан-1,3-диамин (0,378 мл, 3,03 ммоль) смешивали с получением 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-2-(3-(диметиламино)пропиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (0,076 г, 33% выход) в форме желтого твердого вещества.

МС (ESI) m/z : 385,2 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Пример А44.

В метилхлорид (50 мл) помещали 2-метил-5-нитробензойную кислоту (3,00 г, 16,6 ммоль) и 1 микрокаплю диметилформамида. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли оксалилхлорид (3,15 г, 24,8 ммоль). Через 15 мин смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТГФ (60 мл) и охлаждали до 0°C. К полученной смеси добавляли 2,00н. TMS-диазометан (18,6 мл, 37,3 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Раствор упаривали при пониженном давлении, полученный остаток обрабатывали бензиловым спиртом (15 мл) и 2,4,6-коллидином (10 мл) и нагревали до 180°C в течение 15 мин. После охлаждения до комнатной температуры и разбавления этилацетатом (100 мл) полученный раствор промывали последовательно водой (2×100 мл), 5% лимонной кислотой (100 мл, до достижения кислотного pH водной фазы), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное масло сушили на линии высокого вакуума при 65°C до удаления большей части избытка бензинового спирта. Масло очищали путем хроматографии (колонка Biotage Si-40, 10-40% этилацетат/гексан 1398 мл), в результате получали бензил 2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетат в форме масла (2,465 г, 52% выход), которое использовали без дополнительной обработки.

В раствор ТГФ:этанол (1:1, 100 мл) помещали сырой бензил 2-(2-метил-5-нитрофенил)ацетат (2,46 г, 8,62 ммоль) и аммония хлорид (4,61 г, 86,2 ммоль). К этой смеси добавляли цинковую пыль (5,64 г, 86,2 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Суспензию фильтровали через Celite и промывали этанолом (2×50 мл). Объединенные фильтраты упаривали при пониженном давлении, в результате получали масляную массу. Массу растворяли в смеси этилацетата (75 мл) и солевого раствора (75 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении, в результате получали бензил 2-(5-амино-2-метилфенил)ацетат в форме масла, которое оказалось смесью 6:4 продукта:соединения и неидентифицированного соединения. Использовали без дополнительной обработки.

В диметилацетамид (35 мл) помещали соединение из примера C1 (1,31 г, 7,13 ммоль) и неочищенный бензил 2-(5-амино-2-метилфенил)ацетат (2,00 г, 5,09 ммоль). К полученной смеси добавляли KF/глинозем (11,1 г, 76,4 ммоль) и смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и отфильтровывали нерастворимые вещества. Фильтрат промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме до удаления диметилацетамида, в результате получали масло. Масло обрабатывали этилацетатом (30 мл), осадок образовывался в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали этилацетатом (2×10 мл) и затем сушили в вакууме. Выделенное твердое вещество нагревали до температуры дефлегмирования в метаноле (15 мл), фильтровали и сушили на линии высокого вакуума, в результате получали 6-(5-амино-2-метилфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (879 мг, 55% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,93 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 4,89 (ушир.с, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,48-6,50 (м, 1H), 6,86-6,88 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,87 (с, 2H);

МС (ESI) m/z: 313,0 (M+H⁺).

Пример А45.

Следуя процедуре примера А60, соединение из примера C2 (0,42 г, 2,1 ммоль), этил 2-(3-аминофенил)ацетат (0,38 г, 2,1 ммоль), и K₂CO₃ (0,44 г, 3,2 ммоль) объединяли с получением 6-(3-аминофенил)-8-этил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (0,44 г, 66% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,93 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,08 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,78 (дт, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,60 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,04 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,26 (т, J=3H);

МС (ESI) m/z: 313,2 [M+H]⁺.

Пример А46.

К перемешиваемой дымящейся HNO₃ (15 мл) при -15°C порциями добавляли 2-бром-4-фторфенилуксусную кислоту (10 г, 43 ммоль), таким образом, чтобы внутренняя температура оставалась ниже -10°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при нагревании до +5°C в течение 15 мин. Смесь выливали на лед (500 г). Отделяли продукт в форме слегка липкого твердого вещества, которое после обработки шпателем становилось порошкообразным. Суспензию тщательно перемешивали до полного расплавления льда, пока смесь оставалась очень холодной, твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали H₂O (1 л). Твердое вещество сушили в вакууме, в результате получали 2-(2-бром-4-фтор-5-нитрофенил)уксусную кислоту (6,04 г, 51% выход) в форме бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

2-(2-Бром-4-фтор-5-нитрофенил)уксусную кислоту (6,04 г, 21,7 ммоль) и концентрированную H₂SO₄ (1,2 мл) объединяли в EtOH (100 мл) и перемешивали при нагревании при 85°C. Через 1,5 ч после завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали максимально полно. Остаток растворяли в МТБЕ (50 мл) и промывали H₂O (2×) и соевым раствором (2×), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, в результате получали темно-оранжевое масло. Сырой про-

дукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(2-бром-4-фтор-5-нитрофенил)ацетата (5,8 г, 87% выход).

Этил 2-(2-бром-4-фтор-5-нитрофенил)ацетат (1,00 г, 3,27 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (115 мг, 0,16 ммоль), CuI (44 мг, 0,23 ммоль) и триметилсилилацетилен (0,7 мл, 4,9 ммоль) растворяли в Et_3N (5 мл). Смесь сразу дегазировали в вакууме и в колбу помещали N_2 . Смесь нагревали в течение ночи при 50°C . Добавляли воду и затем раствор экстрагировали EtOAc (3×). Органическую фазу промывали NH_4Cl , соевым раствором и сушили (MgSO_4). Удаляли растворители, остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(4-фтор-5-нитро-2-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)ацетата (0,66 г, 62% выход).

К перемешиваемой суспензии этил 2-(4-фтор-5-нитро-2-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)ацетат (0,66 г, 2,04 ммоль) в MeOH/TGF (1:1, 20 мл) добавляли NH_4Cl (1,09 г, 20,4 ммоль), а затем Zn пыли (1,33 г, 20,4 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч смесь фильтровали через *Celite* и промывали MeOH . Объединенные фильтраты концентрировали, разбавляли соевым раствором и экстрагировали TGF (2×). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (1×), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали, в результате получали этил 2-(5-амино-4-фтор-2-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)ацетат (0,54 г, 90% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,86 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,47 (ушир.с, 2H), 3,88 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,00 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 294,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору этил 2-(5-амино-4-фтор-2-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)ацетата (0,30 г, 1,02 ммоль) и соединения из примера C1 (0,19 г, 1,02 ммоль) в 4 мл ДМФ добавляли карбонат цезия (0,87 г, 2,66 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь разбавляли водой (50 мл), перемешивали, фильтровали и промывали водой, в результате получали сырой продукт. Сырой продукт фильтровали и сушили в вакууме, в результате получали 6-(5-амино-2-этинил-4-фторфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (300 мг, 71% выход), который использовали в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,87 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,15 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,69 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,77 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,57 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 341,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 6-(5-амино-2-этинил-4-фторфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,250 г, 0,734 ммоль), м-ХПБК (0,217 г, 0,881 ммоль) и 2М метиламин (1,5 мл, 2,95 ммоль) объединяли, в результате чего получали 6-(5-амино-2-этинил-4-фторфенил)-8-метил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (140 мг, 59% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,59 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,15 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 3,78 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,90 (д, $J=4,4$ Гц, 1H);

МС (ESI) m/z : 324,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример A47.

Этил 2-(4-фтор-5-нитро-2-(2-(триметилсилил)этинил)фенил)ацетат (0,85 г, 2,6 ммоль) и K_2CO_3 (3,6 г) растворяли в TGF/MeOH (5:1, 30 мл) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли Et_2O и промывали насыщенным раствором NH_4Cl . Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(2-этинил-4-фтор-5-нитрофенил)уксусной кислоты.

Этил 2-(2-этинил-4-фтор-5-нитрофенил)уксусную кислоту и концентрированную H_2SO_4 объединяли в EtOH (5 мл) и перемешивали при нагревании при 85°C . Через 4 ч после завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали насколько возможно полно. Остаток растворяли в МТВЕ (50 мл) и промывали H_2O (2×) и соевым раствором (2×), сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали, в результате получали желаемый продукт в форме темно-оранжевого масла. Сырой продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(2-этинил-4-фтор-5-нитрофенил)ацетата (160 мг, 21% выход).

МС (ESI) m/z : 252,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Этил 2-(2-этинил-4-фтор-5-нитрофенил)ацетат (160 мг, 0,64 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и EtOAc (5 мл), а затем добавляли Pd-C (20 мг). Реакционную смесь встряхивали в гидрогенаторе Парра (46 фунтов/кв.дюйм) в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, промывали метанолом и концентрировали, в результате чего получали этил 2-(5-амино-2-этил-4-фторфенил)ацетат (135 мг, 93% выход).

МС (ESI) m/z : 226,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору этил 2-(5-амино-2-этил-4-фторфенил)ацетата (135 мг, 0,6 ммоль) и соединения из примера C1 (110 мг, 0,6 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли карбонат цезия (500 мг, 1,5 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), перемешивали, фильтровали и промывали, в результате получали сырой продукт. Неочищенный продукт перемешивали в EtOH в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество фильтровали, промывали и

сушили, в результате получали 6-(5-амино-2-этил-4-фторфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (100 мг, 48% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основные изомеры): δ 8,87 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,91 (д, J=12,8 Гц, 1H), 6,54 (д, J=9, 2 Гц, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,26 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 0,97 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 345,0 (M+H⁺).

Пример A48. Этил 2-(2-бром-4-фтор-5-нитрофенил)ацетат (1,0 г, 3,27 ммоль) и цианид цинка (0,77 г, 6,54 ммоль) объединяли в ДМФ (8 мл), дегазировали в вакууме и заполняли (4×). Добавляли палладий тетракис(трифенилфосфин) (380 мг, 0,32 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 160°C под действием микроволн в течение 30 мин. Раствор разбавляли EtOAc, затем твердое вещество фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором (3×) и сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-(2-циано-4-фтор-5-нитрофенил)ацетата (0,3 г, 37% выход).

К раствору этил 2-(2-циано-4-фтор-5-нитрофенил)ацетата в метаноле и EtOAc (1:1, 10 мл) добавляли 10% Pd/C. Раствор перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм.) при комнатной температуре в течение 3 дней. Раствор фильтровали и упаривали, в результате чего получали этил 2-(5-амино-2-циано-4-фторфенил)ацетат (0,21 г, 81% выход).

К раствору этил 2-(5-амино-2-циано-4-фторфенил)ацетата (0,21 г, 0,95 ммоль) и соединения из примера C1 (0,17 г, 0,95 ммоль) в 4 мл ДМФ добавляли карбонат цезия (0,80 г, 2,46 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), перемешивали, фильтровали и промывали водой, в результате получали сырой продукт. Сырой продукт фильтровали и сушили в вакууме, в результате получали 4-амино-5-фтор-2-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)бензонитрил (125 мг, 39% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,61 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,82 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,35 (с, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,62 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 342,0 (M+H⁺).

Пример A49.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A59 (0,18 г, 0,52 ммоль), м-ХПБК (0,1 г, 0,57 ммоль) и 2М метиламин в ТГФ (1 мл) смешивали с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-изопропил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она в форме светло-желтого твердого вещества (105 мг, 61% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,57 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=11,2 Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,72-6,68 (м, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 5,11 (ушир.с, 2H), 2,88 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,57-1,51 (м, 6H);

МС (ESI) m/z: 328,3 (M+H⁺).

Пример A50.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A41 (0,6 г, 1,7 ммоль) и 2М метиламин в ТГФ (3 экв.) смешивали с получением 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-этил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она в форме белого твердого вещества (0,31 г, 54% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 8,53 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,85-6,82 (м, 2H), 6,70 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,46-4,43 (м, 2H), 3,05 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,31-1,27 (м, 3H);

МС (ESI) m/z: 328,0 (M+H⁺).

Пример A51.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A42 (0,5, 1,4 ммоль), м-ХПБК (0,26 г, 1,5 ммоль) и 2М метиламин в ТГФ (3 экв.) объединяли с получением 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-изопропил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она в форме пленки (0,33 г, 69% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,62-8,54 (м, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,84 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,74 (ушир.с, 2H), 4,90 (ушир.с, 2H), 2,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 1,94 (с, 3H), 1,56-1,50 (м, 6H);

МС (ESI) m/z: 342,0 (M+H⁺).

Пример A52.

К дегазированному раствору 6-бром-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (0,78 г, 2 ммоль; J. Med. Chem., 48, 2371, 2005) в ДМЭ (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,1 г, 5% моль), 4-фтор-3-нитрофенилбороновую кислоту (0,5 г, 3 ммоль) и 2М раствор Na₂CO₃ (3 мл, 6 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), продукт экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, в результате получали сырой продукт. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала 6-(4-фтор-3-нитрофенил)-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он в форме грязно-белого твердого вещества (0,82 г, 88% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,52 (дд, J=7,2 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,15-8,12 (м, 1H), 7,70 (дд, J=11,6 Гц, 8,8 Гц, 1H), 5,81-5,78 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,60 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 375,0 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 6-(4-фтор-3-нитрофенил)-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он (0,82 г, 2,2 ммоль), *m*-ХПБК (0,38 г, 2,2 ммоль) и 0,5М аммиак в диоксане (8 мл) смешивали с получением 2-амино-6-(4-фтор-3-нитрофенил)-8-изопропилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-она в форме желтого твердого вещества (0,52 г, 69% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 8,61 (с, 1H), 8,44 (дд, $J=7,6$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,48 (дд, $J=10,8$ Гц, 7,6 Гц, 1H), 5,96-5,92 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,64 (д, $J=6,4$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 344,3 ($M+H^+$).

К раствору 2-амино-6-(4-фтор-3-нитрофенил)-8-изопропилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-она (0,52 г, 1,5 ммоль) в EtOAc и метанола (5:1, 30 мл) добавляли палладий на угле (50 мг 10% моль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали на слой Celite и слой промывали EtOAc (2×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме, в результате получали сырой продукт. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала 2-амино-6-(3-амино-4-фторфенил)-8-изопропилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он в форме грязно-белого твердого вещества (0,34 г, 72% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,60 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,22 (с, 2H), 7,08 (дд, $J=9,2$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, $J=10,8$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,74-6,70 (м, 1H), 5,78-5,76 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 1,53 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 314,0 ($M+H^+$).

Пример А53.

Следуя процедуре, аналогичной примеру А7, *N,N*-диметилпропан-1,3-диамин (3,27 г, 32 ммоль) и соединение из примера А11 (100 мг, 0,32 ммоль) объединяли с получением 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-7-(3-(диметиламино)пропиламино)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (93 мг, 77% выход).

МС (ESI) m/z : 384,2 ($M+H^+$).

Пример А54.

Раствор соединения из примера А11 (0,200 г, 0,629 ммоль), KOAc (0,093 г, 0,944 ммоль) и 10% Pd/C (0,33 г, 0,031 ммоль) в ТГФ/MeOH (2:1, 15 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Смесь фильтровали на Celite и промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали, разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1×), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали, в результате получали 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,161 г, 93%) в форме желтого твердого вещества.

МС (ESI) m/z : 284,0 ($M+H^+$).

Пример А55.

Смесь этил (3-амино-4-фторфенил)ацетата (3,5 г, 17,6 ммоль) и K₂CO₃ (6,1 г, 44,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Соединение из примера С3 (2,5 г, 14,7 ммоль) добавляли к указанной смеси и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. ДМФ удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток суспендировали в H₂O и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали, в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (4 г, 90% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8,75 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,61 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : 304,2 ($M+H^+$).

Пример А56.

Следуя процедуре, аналогичной примеру А7, *N,N*-диметилэтан-1,2-диамин (6,0 мл, 55 ммоль) и соединение из примера А55 (150 мг, 0,49 ммоль) смешивали с получением 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-(2-(диметиламино)этиламино)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (151 мг, 86% выход) в форме желтого твердого вещества.

МС (ESI) m/z : 356,3 ($M+H^+$).

Пример А57.

Смесь соединения из примера А60 (1,1 г, 3,7 ммоль) и 25% раствора CH₃NH₂/EtOH (10 мл) нагревали при 160°C в стальной бомбе в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали, твердое вещество перекристаллизовывали (EtCH), в результате получали 6-(3-аминофенил)-8-метил-2-метиламино-8H-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он (610 мг, 59% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): 8,69 и 8,61 (с, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,01 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,85 (ушир.с, 1H), 6,73 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,05 (ушир.с, 2H), 3,56 и 3,52 (с, 3H), 2,88 (м, 3H).

МС (ESI) m/z : 282,2 ($M+H^+$).

Пример А58.

KF/Al₂O₃ (40 вес.%, 10 г, 69 ммоль) добавляли к раствору соединения из примера С7 (6 г, 30 ммоль) и этил (3-амино-4-фторфенил)ацетата (6 г, 30 ммоль) в диметилацетамиде (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентриро-

вали в вакууме. Остаток вливали в воду, осадок собирали фильтрованием, промывали этиловым эфиром, и сушили в вакууме, в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-хлор-1-изопропил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (7 г, 70% выход).

^1H ЯМР (400 Гц, DMCO-d_6): δ 8,71 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,11 (дд, $J=9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=11,6, 8,4$ Гц, 1H), 6,76 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,15 (м, 1H), 1,52 (д, $J=7,2$ Гц, 1H);

МС (ESI) m/z : 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Смесь 3-(3-амино-4-фторфенил)-7-хлор-1-изопропил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (4 г, 12,1 ммоль) и (4-метоксибензил)метиламина (15 мл) дегазировали при пониженном давлении и нагревали до 180°C в атмосфере N_2 в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли Et_2O . Осадок фильтровали, промывали эфиром и сушили в вакууме, в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-изопропил-7-[(4-метоксибензил)метиламино]-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (5,3 г) в форме твердого вещества, содержащего примесь - соль (4-метоксибензил)метиламина с HCl .

Полученный, как описано выше, 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-изопропил-7-[(4-метоксибензил)метиламино]-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (5,3 г) объединяли в ДХМ (150 мл) с ТФА (50 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 10% водном растворе HCl . Водную фазу промывали EtOAc (3×100 мл), затем водную фазу подщелачивали pH 11 и экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, в результате получали 3-(3-амино-4-фторфенил)-1-изопропил-7-метиламино-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (1,26 г, 32% выход для двух стадий).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,36 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,06 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=11,6, 8,4$ Гц, 1H), 6,88 (м, 1H), 6,72 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,07 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 2,83 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 327,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A59.

Способ 1. К раствору соединения из примера A15 (0,5 г, 1,7 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaN (0,048 г, 2,0 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 30 мин добавляли 2-йодопропан (0,56 г, 3,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и экстрагировали продукт этилацетатом (2×35 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали сырой остаток. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он в форме светло-оранжевого твердого вещества (0,18 г, 32% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,88 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=8,8$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=11,2$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 6,77-6,73 (м, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 5,19 (ушир.с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,56 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 345,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Способ 2. Соединение из примера C6 (3,0 г, 14,2 ммоль), этил 2-(3-амино-4-фторфенил)ацетат (2,8 г, 14,2 ммоль) и $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (40 вес.%, 9 г, 62 ммоль) объединяли в диметилацетамиде (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, промывали этиловым эфиром и сушили в вакууме, в результате получали 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (2,1 г, 42,9% выход).

Пример A60.

Хлортриметилсилан (13,3 г, 122 ммоль) добавляли к раствору 2-(3-нитрофенил)ацетонитрила (10 г, 61,2 ммоль) в EtOH (100 мл), смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду и смесь нейтрализовали до pH 7 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, в результате получали этил 2-(3-нитрофенил)ацетат (12 г, 94% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,15 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,06 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 1,15 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Смесь этил 2-(3-нитрофенил)ацетата (12 г, 57,4 ммоль) и Pd/C (1,2 г, 10%) в метаноле (100 мл) гидрировали (45 фунтов/кв.дюйм) при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате получали этил 2-(3-аминофенил)ацетат (10 г, 97% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,91 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,42-6,40 (м, 2H), 6,35 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,03 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,41 (с, 2H), 1,15 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Соединение из примера C1 (5,1 г, 27,9 ммоль), этил 2-(3-аминофенил)ацетат (5,0 г, 29,3 ммоль) и K_2CO_3 (7,7 г, 55,8 ммоль) объединяли в ДМФ (60 мл) и полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и водную фазу экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной

хроматографии на силикагеле, в результате получали 6-(3-аминофенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (5,2 г, 62,7% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,89 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,05 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 7,76 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,59 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 299,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A61.

Соединение из примера C3 (3,2 г, 18,8 ммоль), соединение из примера D6 (4,0 г, 18,8 ммоль) и Cs_2CO_3 (12,3 г, 37,6 ммоль) объединяли в ДМФ (80 мл) и нагревали до 80°C при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (600 мл), осадок собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении, в результате получали 3-(5-амино-2-хлорфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (5,0 г, 83% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,74 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,57 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 3,60 (с, 3H).

Смесь 3-(5-амино-2-хлорфенил)-7-хлор-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (5 г, 15,67 ммоль), 4-метоксибензилметиламина (3,6 г, 23,5 ммоль) и DBU (3,7 г, 23,5 ммоль) в NMP (80 мл) нагревали при 180°C в атмосфере N_2 в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду (600 мл). Осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме, в результате получали 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-2-хлорфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (6,5 г, 95% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,46 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,16 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,06 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,54-6,51 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,85 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,07 (с, 3H).

Трифторуксусную кислоту (10 мл, 134 ммоль) добавляли к раствору 7-((4-метоксибензил)(метил)амино)-3-(5-амино-2-хлорфенил)-1-метил-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (4 г, 9,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в водном растворе HCl и промывали EtOAc (3×50 мл). Водную фазу нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 до pH 8 и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором, сушили на Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии, в результате получали 3-(5-амино-2-хлорфенил)-1-метил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,7 г, 58% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,36 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,06-7,00 (м, 2H), 6,54-6,50 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,84 (д, $J=4,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 314,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A62.

Следуя трехстадийной процедуре примера 61, соединение из примера C5 (3,5 г, 18,8 ммоль), соединение из примера D6 (4,0 г, 18,8 ммоль), Cs_2CO_3 (12,3 г, 37,6 ммоль), 4-метоксибензилметиламин (3,6 г, 23,5 ммоль) и трифторуксусную кислоту (10 мл, 134 ммоль) объединяли с получением 3-(5-амино-2-хлорфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (1,68 г, 27% выход после 3 стадий).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,36 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (дд, $J=7,2$, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,54-6,50 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,11 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,84 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,18 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 329,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример A63.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, соединение из примера A18 (1,01 г, 2,77 ммоль) и 2M метиламин в ТГФ (6 мл) объединяли, очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате получали 6-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)-8-этил-2-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он в форме оранжевого твердого вещества (0,55 г, 57% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,59 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 6,20 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,35-4,30 (м, 2H), 2,89 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,21 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 348,0 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

Пример A64.

Соединение из примера D6 (1,0 г, 4,68 ммоль), соединение из примера C1 (0,858 г, 4,68 ммоль) и Cs_2CO_3 (3,96 г, 12,2 ммоль) объединяли в ДМФ (18 мл), следуя процедуре примера A10, способ 3, в результате получали 6-(5-амино-2-хлорфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (1,37 г, 88% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,90 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,53 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 2,61 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 330,0 $(\text{M}+\text{H}^+)$.

6-(5-Амино-2-хлорфенил)-8-метил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,500 г, 1,5 ммоль), м-ХПБК (0,481 г, 1,953 ммоль) и метиламин (0,76 мл, 2,0М в ТГФ, 1,52 ммоль) объединяли по аналогии с примером A1, в результате получали 6-(5-амино-2-хлорфенил)-8-метил-2-

(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,378 г, 80% выход).

МС (ESI) m/z : 316,0 ($M+H^+$).

Пример A65.

Соединение примера C5 (1,8 г, 10 ммоль), этил 2-(5-амино-2-метилфенил)ацетат (1,9 г, 10 ммоль и KF/Al_2O_3 (40%, 5,4 г, 37 ммоль) объединяли в диметилацетамиде (40 мл), следуя процедуре примера A11, в результате получали 3-(5-амино-2-метилфенил)-7-хлор-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,9 г, 61% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,73 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 6,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,49 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,41 (м, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,24 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,16 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A26, 3-(5-амино-2-метилфенил)-7-хлор-1-этил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,9 г, 6,4 ммоль), 4-метоксibenзилэтиламин (1,5 г, 9,6 ммоль), DBU (1,6 г, 9,6 ммоль) и трифторуксусную кислоту (10 мл, 134 ммоль) объединяли с получением 3-(5-амино-2-метилфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (0,84 г, 43% выход, 2 стадии).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,36 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,91-6,82 (м, 2H), 6,47-6,39 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,13 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,84 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,19 (т, $J=6,9$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 308,9 [$M+H$] $^+$.

Пример B1.

Фенилгидразин и 4,4-диметил-3-оксопентаннитрил объединяли согласно описанным в литературе процедурам, в результате получали 3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-амин. См. WO 2006/071940.

Пример B2

Метилгидразин и 4,4-диметил-3-оксопентаннитрил объединяли согласно описанным в литературе процедурам, в результате получали 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-амин. См. WO 2006/071940.

Пример B3.

3-(2-Амино-2-оксоэтил)фенилгидразин и 4,4-диметил-3-оксопентаннитрил объединяли согласно описанным в литературе процедурам, в результате получали 2-(3-(5-амино-3-трет-бутил-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид. См. WO 2006/071940.

Пример B4.

Смесь 5-нитро-1H-индазола (25 г, 0,153 ммоль) и 10% Pd/C (2,0 г) в MeOH перемешивали в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. После фильтрации фильтрат концентрировали, в результате получали 1H-индазол-5-иламин (20 г, 97% выход) в форме желтого твердого вещества.

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 12,50 (ушир.с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,21 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,71 (ушир.с, 1H), 3,15 (д, $J=4,8$ Гц, 2H);

МС (ESI) m/z : 134 ($M+H^+$).

К раствору 1H-индазол-5-иламина (20 г, 153 ммоль) в концентрированную HCl (50 мл) добавляли водный раствор (50 мл) $NaNO_2$ (19 г, 158 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (90 г, 306 ммоль) в концентрированную HCl (70 мл), предварительно охлажденный до 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок фильтровали и промывали эфиром, в результате получали (1H-индазол-5-ил)гидразин гидрохлорид в форме желтого твердого вещества, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Смесь (1H-индазол-5-ил)гидразина гидрохлорида и 4,4-диметил-3-оксопентанонитрила (19 г, 1,05 экв.) в EtOH (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали 3-трет-бутил-1-(1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-5-амин (23 г, 60% для двух стадий).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=9,0$ Гц, 1,8 Гц, 1H), 5,7 (с, 1H), 1,31 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 256 ($M+H^+$).

К раствору 3-трет-бутил-1-(1H-индазол-5-ил)-1H-пиразол-5-амина (14 г, 48 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли 10% NaOH (50 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. К смеси добавляли Вос-ангидрид (12 г, 1,2 экв.) раствор перемешивали в течение 3 ч. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×100 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали трет-бутил 5-(5-амино-3-трет-бутил-1H-пиразол-1-ил)-1H-индазол-1-карбоксилат (7,8 г, 46%).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,44 (с, 1H), 8,10 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,82 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,39 (с, 1H), 5,24 (ушир.с, 2H), 1,65 (с, 9H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 356 ($M+H^+$).

Пример B5.

Фенилгидразин и 3-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропанонитрил объединяли согласно описанным в литературе процедурам, в результате получали 1-фенил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-амин. См. WO 2006/071940.

Пример В6.

Метил гидразин (0,35 г, 7,6 ммоль) и 2-тионил ацетонитрил (1,1 г, 7,6 ммоль) нагревали до 80°C в этаноле в присутствии концентрированной HCl (1 капля) в течение 18 ч. Растворители удаляли, добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (35 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2×30 мл).

Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, в результате получали 1-метил-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-5-амин (1,25 г, 92% выход) в форме твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,34 (дд, J=4,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=3,6 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=4,8 Гц, 3,6 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,51 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 180,0 (M+H⁺).

Пример В7.

3-Фторфенилбороновую кислоту (0,70 г, 5,0 ммоль), этил 3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,981 г, 5,0 ммоль), Cu(OAc)₂ (0,90 г, 5,0 ммоль), пиридин (2,45 мл, 30 ммоль) и 4A MS (1,9 г) объединяли в CH₂Cl₂ (48 мл) и перемешивали на открытом воздухе при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали 3М HCl (2×50 мл), H₂O (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии, в результате получали этил 3-трет-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,786 г, 54% выход) в форме бесцветного масла.

МС (ESI) m/z: 291 (M+H⁺).

К перемешиваемому раствору этил 3-трет-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (0,786 г, 2,71 ммоль) в 1:1:1 ТГФ/EtOH/H₂O (36 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH·H₂O (0,568 г, 13,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, реакционную смесь разбавляли 3М HCl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2×30 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали, в результате получали 3-трет-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,602 г, 85% выход) в форме белого твердого вещества.

МС (ESI) m/z: 263 (M+H⁺).

К перемешиваемому раствору 3-трет-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,26 г, 0,60 ммоль) и ТЕА (0,13 мл, 0,90 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли DPPA (азид дифенилфосфорил 0,16 мл, 0,75 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли 2,2,2-трихлорэтанол (0,58 мл, 6,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли соевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промывали 5% лимонной кислотой (10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии, в результате получали 2,2,2-трихлорэтил 3-трет-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-илкарбамат (0,180 г, 73% выход) в форме бесцветного масла.

МС (ESI) m/z: 410 (M+H⁺).

Пример В8.

Способ 1. К раствору хинолин-6-иламина (5 г, 35 ммоль) в концентрированной HCl (12 мл) добавляли по каплям водный раствор (4 мл) NaNO₂ (2,42 г, 35 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем в нее по каплям добавляли раствор SnCl₂·2H₂O (15,8 г, 70 ммоль) в концентрированную HCl (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок собирали и промывали EtOH и Et₂O, в результате получали 1-(хинолин-6-ил)гидразин гидрохлорид (4,3 г, 77% выход) в форме желтого порошка, который использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

Смесь 1-(хинолин-6-ил)гидразин гидрохлорид (4,0 г, 20,5 ммоль) и 4,4-диметил-3-оксопентанонитрила (3,6 г, 30 ммоль) в EtOH (50 мл) и концентрированной HCl (5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После удаления растворителя остаток очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали 3-трет-бутил-1-(хинолин-6-ил)-1Н-пиразол-5-амин (2,8 г, 51% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,84 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,52 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,40 (ушир.с, 2H), 1,29 (с, 9H).

МС (ESI) m/z (M+H⁺): 267,2.

Способ 2. Раствор трифторметансульфонового альдегида (42,8 г, 0,15 моль) в метиленхлориде (100 мл) добавляли по каплям к раствору 6-гидроксихинолина (20,00 г, 0,138 моль) и пиридина (23 г, 0,277 моль) в метиленхлориде (500 мл) при 0°C. Охлаждающую ванну удаляли и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали водой (3×300 мл), органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, в результате получали сырой хинолин-6-илтрифторметансульфонат (40 г, >100% выход) в форме масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,00 (д, 1H, J=2,8 Гц), 8,50 (д, 1H, J=8,0 Гц), 8,21 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,64 (м, 1H);

МС (ESI) m/z : 277,9 ($M+H^+$).

К суспензии хинолин-6-ил трифторметансульфоната (40 г, 0,14 моль), бензофенон гидразона (35,6 г, 0,18 моль), карбоната цезия (74 г, 0,23 моль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (2,5 г, 4,5 ммоль) в дегазированном толуоле (1 л) добавляли ацетат палладия (0,013 г, 0,058 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C в атмосфере азота. Через 16 ч смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (20-30% EtOAc в петролейном эфире), в результате получали 1-(дифенилметил)-2-(хинолин-6-ил) гидразин (32 г, 68,6% выход).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,22 (с, 1H), 8,58 (т, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 4H), 7,50 (д, $J=3,6$ Гц, 2H), 7,33-7,39 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 324 ($M+H^+$).

Раствор 1-(дифенилметил)-2-(хинолин-6-ил)гидразина (32 г, 99 ммоль) и 4,4-диметил-3-оксопентанонитрила (26 г, 0,15 моль) в этаноле (500 мл) обрабатывали концентрированной HCl (80 мл, 12н., 0,96 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток промывали Et_2O , что обеспечивало удаление дифенилкетона. Неочищенный продукт растворяли в EtAc и нейтрализовали (pH 8) насыщенным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате получали 3-трет-бутил-1-(хинолин-6-ил)-1H-пиразол-5-амин (23 г, 87% выход).

1H -ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,86 (м, 1H), 8,39 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,11-8,02 (м, 3H), 7,54 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 5,42 (ушир.с, 2H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z ($M+H^+$): 267,2.

Пример В9.

Метилгидразид (0,46, 10 ммоль) и 2-фторфенилацетонитрил (1,63 г, 10 ммоль) нагревали до 80°C в присутствии концентрированной HCl (1 капля) в этаноле (30 мл) в течение 18 ч. Растворители удаляли; добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (35 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали путем хроматографии (метанол/ CH_2Cl_2), в результате получали 3-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (1,25 г, 65% выход) в форме густого остатка.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 7,86 (тд, $J=8,8$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,28-7,15 (м, 3H), 5,71 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,28 (ушир.с, 2H), 3,58 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 192,0 ($M+H^+$).

К двухфазному раствору 3-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (1,19 г, 6,22 ммоль) в этилацетате (30 мл) и раствору $NaHCO_3$ (30 мл) добавляли изофенилхлорформат (1,28 г, 10,6 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Разделяли две фазы; водную фазу экстрагировали этилацетатом (1×30 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали путем хроматографии (этилацетат/гексан), в результате получали проп-1-ен-2-ил 3-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-илкарбамат (1,15 г, 82% выход) в форме пастообразной массы.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,09 (ушир.с, 1H), 7,90 (тд, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,22 (м, 3H), 6,54 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,79-4,77 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 1,96 (м, 3H);

МС (ESI) m/z : 276,0 ($M+H^+$).

Пример В10.

Смесь 5-гидразинил-2-метилпиридина гидрохлорида из примера В27 (5,0 г, 31,4 ммоль) и 4,4-диметил-3-оксопентаннитрила (8,3 г, 66,3 ммоль) в EtOH (50 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в EtOAc и нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 . Органическую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали 3-трет-бутил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-пиразол-5-амин (5,2 г, 71% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,72 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=8,0$, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,71 (ушир.с, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,29 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 231,2 ($M+H^+$).

Пример В11.

К перемешиваемому раствору соединенле из примера В35, 0,240 г, 0,86 ммоль) в сухом ТГФ (8,0 мл) при комнатной температуре добавляли $LiAlH_4$ (1,0М в ТГФ, 2,6 мл, 2,6 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь осторожно гасили путем добавления H_2O (0,10 мл), 3М NaOH (0,10 мл) и H_2O (0,20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Суспензию фильтровали через Celite и промывали EtOAc (20 мл). Фильтрат сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, в результате получали 2-(5-амино-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-ол (0,208 г, 105% выход) в форме желого масла.

МС (ESI) m/z : 232,2 ($M+H^+$).

К раствору 2-(5-амино-1-фенил-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропан-1-ола (0,208 г, 0,85 ммоль) в ДМФ

(2,0 мл) добавляли имидазол (0,32 г, 4,7 ммоль) и TBSCl (0,39 г, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии, в результате получали 3-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-метилпропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-амин (0,125 г, 42% выход) в форме светло-желтого масла.

МС (ESI) m/z: 346,3 (M+H⁺).

Пример В12.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В11, соединение из примера В36 превращали в 3-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-метилпропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-амин (42% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 5,59 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 1,26 (с, 6H), 0,89 (с, 9H), 0,00 (с, 6H);

МС (ESI) m/z: 284,2 (M+H⁺).

Пример В13.

трет-Бутоксид калия (0,51 г, 4,5 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл) и к этому раствору маленькими порциями добавляли этил 3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,01 г, 4,5 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин. К этому раствору медленно добавляли 2-иодопропан (1,2 г, 6,8 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор NH₄Cl, продукт экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала этил 1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилат в форме пастообразной массы (0,88 г, 73% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 7,47 (дд, J=3,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=4,8 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,12-7,09 (м, 2H), 5,57-5,51 (м, 1H), 4,37 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,50 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 265,0 (M+H⁺).

К раствору этил 1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (0,88 г, 3,3 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли водный раствор LiOH (0,42 г, 10 ммоль, 5 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли, густую жидкость разбавляли водой (5 мл) и подкисляли 3М раствором HCl до pH 4-5. Продукт выпадал в осадок, его фильтровали, промывали водой и сушили, в результате получали 1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту в форме белого твердого вещества (0,69 г, 88% выход).

К раствору 1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (0,68 г, 2,9 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,44 г, 4,3 ммоль), дифенилфосфорилиазид (0,95 г, 3,5 ммоль) и трихлорэтанол (0,86 г, 5,8 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч. Смесь вливали в 3М раствор HCl (40 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала 2,2,2-трихлорэтил 1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-илкарбамат (0,88 г, 80% выход) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 7,36-7,34 (м, 3H), 7,07 (дд, J=5,6 Гц, 4,0 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,83 (т, J=7,2 Гц, 3H), 4,95 (с, 2H), 4,66-4,62 (м, 1H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 382,0 (M+H⁺).

Пример В14. Следуя процедуре, описанной в примере В8 (способ 1), 2-метилхинолин-6-амин (1,00 г, 6,32 ммоль) и 4,4-диметил-3-оксопентаннитрил (1,03 г, 8,22 ммоль) объединяли с получением 3-трет-бутил-1-(2-метилхинолин-6-ил)-1H-пиразол-5-амин (428 мг, 24% выход) в форме твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,24 (с, 9H), 2,66 (с, 3H), 5,37 (с, 2H), 5,43 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,4, 1H), 7,97 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,4, 1H);

МС (ESI) m/z: 281,2 (M+H⁺).

Пример В15.

К суспензии KCN (1,90 г, 29,1 ммоль) в MeOH (35 мл) добавляли по каплям 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-она оксим (5,00 г, 24,3 ммоль) в MeOH (72 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор упаривали, затем остаток растворяли в EtOAc и перемешивали при комнатной температуре. Твердое вещество фильтровали и фильтрат упаривали, в результате получали сырой продукт. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage: 25M, 10%-60% EtOAc/гексан: 550 мл), в результате чего получали 3-(трифторметил)изоксазол-5-амин (1,38 г, 37% выход).

МС (ESI) m/z: 153,0 (M+H⁺).

Следуя общему способу G, 3-(трифторметил)изоксазол-5-амин (1,38 г, 9,1 ммоль) и изопропенил-хлорформат (1,1 г, 9,1 ммоль) в присутствии LiHMDS (1,0M, 18 мл, 18,2 ммоль) смешивали с получением проп-1-ен-2-ил 3-(трифторметил)изоксазол-5-илкарбамата (0,82 г, 38% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,3 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,83 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 1,93 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 237,0 (M+H⁺).

Пример В16.

трет-Бутоксид калия (0,29 г, 2,5 ммоль) растворяли в ДМСО (5 мл), к этому раствору маленькими порциями добавляли соединение из примера В37 (0,50 г, 2,5 ммоль) в атмосфере аргона. Через 15 мин медленно добавляли 2-йодозтан (0,31 мл, 3,8 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч ЖХ-МС показал исчезновение исходного материала и образование продукта. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl , продукт экстрагировали этилацетатом (2×40 мл), объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого продукта. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage: 25М, 5% до 35% EtOAc/гексан: 340 мл, 35% до 100% EtOAc/гексан: 300 мл), в результате получали этил 3-трет-бутил-1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,35 г, 61% выход).

МС (ESI) m/z : 225,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору этил 3-трет-бутил-1-этил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (0,35 г, 1,6 ммоль) в смеси этанол:диоксан:вода (1:1:1, 6 мл) добавляли гидроксид лития (0,15 г, 6,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и 5% лимонной кислотой (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и упаривали при пониженном давлении, в результате получали 3-трет-бутил-1-этил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,30 г, 98% выход) в форме желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,64 (с, 1Н), 4,40 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н), 1,22 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z : 197,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В17.

Калия трет-бутоксид (2,6 г, 23 ммоль) растворяли в ДМСО (10 мл), к этому раствору маленькими порциями добавляли соединение из примера В37 (4,5 г, 23 ммоль) и перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин. К этому раствору медленно добавляли трет-бутилбромацетат (5,4 г, 28 ммоль) при 0°C при перемешивании в течение 45 мин при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl , продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, в результате получали (7,0 г) смешанный продукт в форме пастообразной массы. Указанную пастообразную массу растворяли в ТФА (10 мл) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли, к остатку добавляли воду (100 мл), продукт экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали, в результате получали 2-(3-трет-бутил-5-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусную кислоту (5,8 г, 100%) в форме пастообразной массы.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 6,78 (с, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,35-1,30 (м, 12Н);

МС (ESI) m/z : 255,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору кислоты (0,41 г, 1,6 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли Рувор (0,84 г, 1,6 ммоль), DIEA (диизопропилэтиламин, 0,42 г, 3,2 ммоль) и гидрохлорид диметиламина (0,26 г, 3,2 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 ч при комнатной температуре добавляли воду (50 мл) и экстрагировали продукт этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали 3М раствором HCl (1×30 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали путем хроматографии (EtOAc/ДХМ), в результате получали этил 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,25 г, 55%) в форме густой пасты.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 6,73 (с, 1Н), 5,35 (с, 2Н), 4,27 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 3,15 (с, 3Н), 2,90 (с, 3Н), 1,33-1,28 (м, 12Н);

МС (ESI) m/z : 282,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору этил 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,16 г, 4 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1М боран/ТГФ (12 мл, 12 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона и продолжали перемешивание в течение 12 ч при 60°C. Смесь охлаждали до 0°C, гасили 3М раствором HCl и нагревали до 60°C в течение 30 мин. Смесь подщелачивали твердым NaHCO_3 до pH около 8 и экстрагировали продукт CHCl_3 (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Очистка путем хроматографии на силикагеле давала этил 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино) этил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат в форме пастообразной массы (0,47 г, 43% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4): δ 6,73 (с, 1Н), 4,66 (т, $J=6,8$ Гц, 2Н), 4,35 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2Н), 2,34 (с, 6Н), 1,38 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н), 1,31 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z : 268,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору этил 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (0,47 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли водный LiOH (0,22 г, 5,3 ммоль, 5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли, густую жидкость разбавляли водой (5 мл) и подкисляли 50% водным раствором уксусной кислоты до pH 5-6. Продукт экстрагировали EtOAc (2×50 мл), объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-5-карбоновую

кислоту в форме пастообразной массы (0,12 г, 29% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,56 (с, 1H), 4,66 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,17 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,53 (с, 6H), 1,17 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 240,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В18.

3-трет-Бутилизоксазол-5-амин готовили согласно способу, раскрытому в WO 99/32111, 0,250.

Пример В19.

Смесь 1,1,3,3-тетраметоксипропана (37 г, 226 ммоль), трет-бутилгидразингидрохлорида (28 г, 226 ммоль) и концентрированной HCl (60 мл, 720 ммоль) в EtOH (300 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь вливали в воду и полученную смесь экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали 1-трет-бутил-1H-пиразол (25 г, 89% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,73 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 1,47 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 125,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

HNO_3 (11,7 г, 185 ммоль) добавляли по каплям к смеси 1-трет-бутил-1H-пиразола (23 г, 185 ммоль) в концентрированной H_2SO_4 (30 мл) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и выливали на колотый лед. Водную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали 1-трет-бутил-4-нитро-1H-пиразол (20 г, 64% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,85 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 1,52 (с, 9H).

Смесь 1-трет-бутил-4-нитро-1H-пиразола (20 г, 118 ммоль) и Pd/C (10%, 2 г, 1,9 ммоль) в MeOH (100 мл) гидрогенировали при давлении водорода = 1 атм при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, в результате получали 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-иламин (15 г, 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,08 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 3,70 (с, 2H), 1,41 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 140,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Пример В20.

Получали согласно способу, раскрытому в WO 99/32111.

Пример В21.

4,4,4-Трифтор-3-оксобутиронитрил и фенилгидразин объединяли, следуя процедуре примера В22, в результате получали 1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амин.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,59-7,50 (м, 4H), 7,42 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,73 (ушир.с, 2H).

Пример В22.

Раствор этилтрифторацетата (14,2 г, 0,1 моль) и безводный ацетонитрил (5,0 г, 0,12 моль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям к суспензии NaN (60%, 6,0 г, 0,15 моль) в ТГФ (100 мл) при 80°C . Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разбавляли EtOAc и 10% водной HCl . Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали сырой 3,4,4-трифтор-3-оксобутиронитрил (15 г), который использовали без дополнительной очистки.

Раствор метилгидразина (5,0 г, 60 ммоль) и 4,4,4-трифтор-3-оксобутиронитрила (9,8 г, 71 ммоль) в EtOH (50 мл) обрабатывали концентрированной HCl (5 мл), полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, неочищенный продукт растворяли в EtOAc , промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 до тех пор, пока pH промывной жидкости не становился равен 8. Органические фазы концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ, в результате получали 2-метил-5-трифторметил-2H-пиразол-3-иламин (2,07 г, 21% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 5,57 (с, 1H), 5,54 (ушир.с, 2H), 3,55 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 166,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В23.

Соединение из примера В37 (3,3 г, 17 ммоль) добавляли к раствору трет-бутоксидка калия (1,9 г, 17 ммоль) в DMSO (40 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 15 мин. Добавляли 2-бромпропан (2,9 г, 24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь 2 ч при комнатной температуре. Затем добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография давала этил 3-трет-бутил-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксилат (1,65 г, 41% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,64 (с, 1H), 5,31 (м, 1H), 4,22 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,37 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,24 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,14 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : ($\text{M}+\text{H}^+$) 239,2.

Раствор, состоящий из LiOH (2,3 г, 9 ммоль) в воде (12 мл), добавляли к раствору этил 3-трет-бутил-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксилата (2,3 г, 9 ммоль) в ТГФ (24 мл) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и раз-

бавляли водой. pH раствора доводили до 5 и экстрагировали раствор EtOAc. Органические фазы промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали при пониженном давлении, в результате получали 3-трет-бутил-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,85 г, 93% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): 6,62 (с, 1H), 5,37 (м, 1H), 1,35 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 1,22 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : ($\text{M}+\text{H}^+$) 211,2.

К перемешиваемому раствору 3-трет-бутил-1-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (7,92 г, 38 ммоль) и триэтиламина (5,7 г, 56 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (12 г, 44 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 2,2,2-трихлорэтанол (78 г, 527 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C . Через 4 ч после завершения реакции реакционную смесь разбавляли соевым раствором и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка остатка путем хроматографии давала 2,2,2-трихлорэтил 3-трет-бутил-1-изопропил-1H-пиразол-5-илкарбамат (4,0 г, 31% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): 9,85 (с, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,37 (м, 1H), 1,27 (д, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,18 (с, 9H).

МС (ESI) m/z : 356,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В24.

Осуществляли реакцию 4-фторфенилбороновой кислоты (1,0 г, 7,15 ммоль) с соединением из примера В38 (1,56 г, 10,7 ммоль) в присутствии ацетата меди(II) (1,95 г, 10,7 ммоль) при 80°C в течение 3 ч в пиридине (15 мл), в результате получали продукт этил 1-(4-фторфенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксилат (0,95 г, 48% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,45 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,9 (с, 1H), 4,17 (кв, $J=6$ Гц, 2H), 2,9 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,18 (д, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 277,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Этиловый эфир (0,9 г, 3,3 ммоль) гидролизovali моногидратом гидроксида лития (0,67 г, 16,0 ммоль) в смеси ТГФ/этанол/вода, в результате получали 1-(4-фторфенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,71 г, 88% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,47 (м, 2H), 7,30 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 2,97 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,17 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 249,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В25.

Проводили реакцию 3-цианофенилбороновой кислоты (0,4 г, 2,74 ммоль) с соединением из примера В38 (0,5 г, 2,74 ммоль) в присутствии ацетата меди(II) (0,5 г, 2,74 ммоль) при 80°C в течение 3 ч в пиридине (3,5 мл), в результате получали этил 1-(3-цианофенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-карбоксилат (0,18 г, 24% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,06 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 4,20 (кв, $J=6$ Гц, 1H), 3,00 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,20 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 284,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Гидролиз эфира с использованием моногидрата гидроксида лития давал 1-(3-цианофенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (94% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,02 (м, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,00 (м, 1H), 1,26 (кв, $J=6$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 256,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В26.

6-(2-(Дифенилметил)гидразинил)хинолин (4,0 г, 12,3 ммоль) и 4-метил-3-оксопентанонитрила (1,5 г, 13,5 ммоль) объединяли, следуя процедуре примера В8 (способ 2), в результате получали 5-изопропил-2-хинолин-6-ил-2H-пиразол-3-иламин (1,1 г, 35,5% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,93 (дд, $J=4,4$, 1,6 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 2H), 8,05-8,02 (м, 2H), 7,44 (дд, $J=8,4$, 4,4 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,85 (ушир.с, 2H), 2,97 (м, 1H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 253,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В27.

К раствору 6-метилпиридин-3-амин (12 г, 0,11 моль) в концентрированной HCl (40 мл) при 0°C добавляли раствор NaNO_2 (7,7 г, 110 ммоль) в воде (30 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли раствор SnCl_2 (50 г, 0,22 моль) в концентрированной HCl (60 мл) при 0°C . Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Осадок собирали фильтрованием, в результате получали 5-гидразинил-2-метилпиридина гидрохлорид (10 г, 57% выход), который использовали без дополнительной очистки.

Смесь гидрохлорида 5-гидразинил-2-метилпиридина (5,0 г, 31 ммоль) и 4,4,4-трифтор-3-оксо-бутиронитрила (9,0 г, 65 ммоль) в этаноле (50 мл) обрабатывали концентрированной HCl (5,0 мл, 60 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в EtOAc и нейтрализовали насыщенным раствором Na_2CO_3 . Органиче-

скую фазу сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и очищали путем препаративной ВЭЖХ, в результате получали 2-(6-метилпиридин-3-ил)-5-трифторметил-2Н-пиразол-3-иламин (1,3 г, 10% выход после 2 стадий).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J=8,4$, 2,4 Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 2,80 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 243,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В28.

Раствор этилциклопентанкарбоксилата (полученный путем этерификации коммерчески доступной циклопентанкарбоновой кислоты, 30 г, 0,21 моль) и ацетонитрила (10,1 г, 0,25 моль) в сухом ТГФ (80 мл) добавляли по каплям к суспензии NaNH (12,5 г, 0,31 моль) в сухом ТГФ (80 мл), полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разделяли между водой и EtOAc . Водную фазу отделяли, доводили pH до 8 и экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, в результате получали 3-циклопентил-3-оксопропанонитрил (26 г, 90% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 4,06 (с, 2H), 2,92 (м, 1H), 1,41-1,77 (м, 8H).

Гидрохлорид гидроксиламина (6 г, 86 ммоль) и 3-циклопентил-3-оксопропанонитрил (10 г, 73 ммоль) добавляли к раствору NaOH (9 г, 225 ммоль) в воде (100 мл) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением 3-циклопентилизоксазол-5-амин (6,7 г, 61% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,43 (с, 2H), 4,77 (с, 1H), 2,84 (м, 1H), 1,87-1,51 (м, 8H);

МС (ESI) m/z : 153,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В29.

Раствор $n\text{-BuLi}$ в гексанах (242 мл, 387 ммоль) добавляли к раствору диизопропиламина (39,1 г, 387 ммоль) в безводном ТГФ (300 мл) при -78°C и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C . В эту смесь по каплям добавляли раствор этилциклопентанкарбоксилата (50 г, 352 ммоль) в безводном ТГФ (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли по каплям иодометан (79,2 г, 558 ммоль) и полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в воду и экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали этил 1-метилциклопентанкарбоксилата (47 г, 85%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 4,03 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,37-2,03 (м, 8H), 1,15-1,12 (м, 6H).

Этил 1-метилциклопентанкарбоксилата (47 г, 301 ммоль), ацетонитрил (14,5 г, 363 ммоль), NaNH (18 г, 450 ммоль) NaOH (6,8 г, 170 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (4 г, 57 ммоль) последовательно объединяли, следуя процедуре, аналогичной примеру В28, в результате получали 3-(1-метилциклопентил)изоксазол-5-амин (7 г, 70% выход после 2 стадий).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,41 (с, 2H), 4,81 (с, 1H), 1,91-1,86 (м, 2H), 1,67-1,48 (м, 6H), 1,19 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 167,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В30: К суспензии Na_2CO_3 (36 г, 339 ммоль) в CH_2Cl_2

(300 мл) добавляли 1-трет-бутил-1Н-пиразол из примера В19 (21 г, 170 ммоль) и Br_2 (9 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрованием и фильтрат промывали CH_2Cl_2 . Фильтраты промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, в результате получали сырой 4-бром-1-трет-бутил-1Н-пиразол (29 г, 85%), который использовали без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,49 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 1,53 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 203 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

К раствору 4-бром-1-трет-бутил-1Н-пиразола (15 г, 74,3 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) при -78°C добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5М в гексане, 53 мл, 132 ммоль) в атмосфере N_2 и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Добавляли избыток сухого льда при -78°C , смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, добавляли воду и доводили pH до pH 3 путем добавления 2н. водной HCl . Водный раствор экстрагировали EtOAc . Экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток перекристаллизовывали (EtOAc -петролейный эфир), в результате получали 1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (8,0 г, 67% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 1,64 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 168,9 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Пример В31.

Циклопентил-3-оксопропанонитрил (8 г, 0,058 моль), метилгидразин (40% водный, 32,5 г, 0,29 моль) и концентрированной HCl (40 мл, 0,48 моль) объединяли в EtOH (200 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме, вливали в воду

и промывали EtOAc (3×100 мл). Водную фракцию подкисляли до pH 8 водным NaHCO₃ и экстрагировали смесь EtOAc (3×100 мл). Экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Кристаллизация из EtOAc давала 5-циклопентил-2-метил-2Н-пиразол-3-иламин (2,1 г, 22% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 5,05 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,75 (м, 1H), 1,78 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 6H);

МС (ESI) m/z: 166,2 [M+H]⁺.

Пример В32.

В смеси насыщенный бикарбонат натрия:толуол:этанол (1:2:1) (20 мл) растворяли метил 2-трет-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (2,71 г, 11,85 ммоль), фенолбороновую кислоту (2,88 г, 23,7 ммоль) и к этому добавляли тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (300 мг).

Реакционную смесь перемешивали при 75°C в атмосфере аргона в течение ночи. После разбавления этилацетатом (75 мл) и водой (75 мл) смесь фильтровали через Celite и отделяли органическую фазу. Органическую фазу промывали 5% лимонной кислотой (75 мл), солевым раствором (75 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении, в результате получали полутвердое масло. Твердое вещество очищали путем хроматографии (колонка Biotage Si-40, 5-30% этилацетат/гексан - 900 мл), в результате получали прозрачное густое масло, которое затвердевало с образованием белого твердого вещества, которое идентифицировали как метил 2-трет-бутил-4-фенилпиримидин-5-карбоксилат (2,58 г, 81% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,39 (с, 9H), 3,70 (с, 3H), 7,49-7,52 (м, 3H), 7,61-7,63 (м, 2H), 9,04 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 271,3 (M+H)⁺.

В смесь 1:1:1 метанол:диоксан:вода (15 мл) помещали метил 2-трет-бутил-4-фенилпиримидин-5-карбоксилат (2,58 г, 9,54 ммоль) и гидрат гидроксида лития (1,20 г, 28,6 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (70 мл) и промывали 5% лимонной кислотой (100 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении, в результате получали белое твердое вещество, идентифицированное как 2-трет-бутил-4-фенилпиримидин-5-карбоновая кислота (2,31 г, 94% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,38 (с, 9H), 7,48-7,50 (м, 3H), 7,64-7,67 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 12,75 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 257,3 (M+H)⁺.

Пример В33.

В этанол (25 мл) помещали гидрохлорид пиваламидина (1,138 г, 8,33 ммоль). Полученную смесь обрабатывали 21% этоксидом натрия в этаноле (2,70 г, 8,33 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К этой смеси добавляли этил 2-(этоксиметил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутаноат (2,00 г, 8,33 ммоль) в этаноле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч охлаждали до комнатной температуры, упаривали при пониженном давлении, в результате получали суспензию. Суспензию растворяли в смеси этилацетата (75 мл) и 5% лимонной кислоты (75 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении, в результате получали густое масло, которое идентифицировали как этил 2-трет-бутил-4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоксилат (1,67 г, 72% выход).

МС (ESI) m/z: 277,0 (M+H)⁺.

Пример В34.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В32, метил 2-трет-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (0,849 г, 3,71 ммоль), N-метилиндол-5-бороновую кислоту (1,30 г, 7,43 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (86 мг) объединяли с получением метил 2-трет-бутил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-карбоксилата (898 мг, 74% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,40 (с, 9H), 3,70 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 6,57 (с, 1H), 7,41-7,44 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,94 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 324,0 (M+H)⁺.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В32, метил 2-трет-бутил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-карбоксилат (898 мг, 2,78 ммоль) и гидрат гидроксида лития (466 мг, 11,11 ммоль) объединяли с получением 2-трет-бутил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (833 мг, 97% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,39 (с, 9H), 3,82 (с, 3H), 6,54 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 12,70 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 310,0 (M+H)⁺.

Пример В35.

Раствор безводного ацетонитрила (2,3 г, 56 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям при 80°C к смеси NaH (60%, 2,8 г, 70 ммоль) и метил 2-циано-2-метилпропаноата (6 г, 47 ммоль) в ТГФ (100 мл).

Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток разбавляли EtOAc и промывали 10% HCl, водой и соевым раствором. Органические фазы сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, в результате чего получали сырой 2,2-диметил-3-оксопентандинитрил (4 г), который использовали в реакции следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 2,2-диметил-3-оксопентандинитрил (4,0 г, 29 ммоль) и гидрохлорида фенилгидразина (4,6 г, 31 ммоль) в EtOH (50 мл) обрабатывали 2н. раствором HCl (10 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения смесь нейтрализовали NaHCO₃ до pH 7-8 и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические фазы концентрировали, остаток очищали путем хроматографии, в результате получали 2-(5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропанонитрил (3,5 г, 33% выход, 2 стадии).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 7,56-7,31 (м, 5H), 5,52 (с, 1H), 5,45 (ушир.с, 2H), 1,61 (с, 6H);
МС (ESI) m/z: 227,1 (M+H⁺).

Раствор 2-(5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропионитрила (1,0 г, 7,4 ммоль) и водный NaOH (2М, 11 мл, 22 ммоль) в EtOH (10 мл) нагревали до 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разделяли между эфиром и водой, водный раствор подкисляли HCl до pH 4-5. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл), экстракты концентрировали в вакууме, в результате получали сырую 2-(5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропановую кислоту (0,7 г, 39% выход), которую использовали без дополнительной очистки.

Концентрированную H₂SO₄ (0,5 мл) добавляли к раствору 2-(5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропановой кислоты (0,7 г, 28,5 ммоль) в EtOH (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали водным NaHCO₃ и затем экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали водным раствором NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, в результате получали этил 2-(5-амино-1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаноат (710 мг, 91% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,62 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,52 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 5,35 (ушир.с, 2H), 4,12 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,50 (с, 6H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H);
МС (ESI) m/z: 274,1 (M+H⁺).

Пример В36.

Раствор 2,2-диметил-3-оксопентандинитрила (9 г, 66 ммоль) и метилгидразина (3 г, 66 ммоль) в EtOH (100 мл) обрабатывали концентрированной HCl (16,5 мл, 198 ммоль) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали путем хроматографии, в результате получали 2-(5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропанонитрил (2,7 г, 25% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 5,56 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 1,67 (с, 6H);
МС (ESI) m/z: 165,2 [M+H]⁺.

Смесь 2-(5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропанонитрила (1,4 г, 8,5 ммоль) в EtOH (30 мл) обрабатывали концентрированной H₂SO₄ (3 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 дней. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесь EtOAc. Органические фазы промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Перекристаллизация (EtOAc/петролейный эфир) давала этил 2-(5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2-метилпропаноат (0,8 г, 44% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 5,13 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,00 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,11 (т, J=6,9 Гц, 6H);
МС (ESI) m/z: 212,0 [M+H]⁺.

Пример В37.

Металлический натрий (13,8 г, 0,5 моль) порциями добавляли в ледяной безводный EtOH (700 мл). После завершения растворения Na, смесь 3,3-диметилбутан-2-она (50 г, 0,5 моль) и по каплям добавляли диэтиловый эфир щавелевой кислоты (77 мл, 0,5 моль). Реакционную смесь перемешивали с охлаждением на бане лед-соль до тех пор, пока ТСХ не показала завершение реакции. Добавляли уксусную кислоту (38,1 мг, 0,5 моль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали на бане со смесью льда и соли и обрабатывали гидразин гидратом (29,4 г, 0,5 моль). После завершения добавления смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали до завершения реакции (согласно ТСХ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и снова растворяли в EtOAc. Раствор в EtOAc промывали NaHCO₃, соевым раствором и водой, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество промывали холодным петролейным эфиром, в результате получали этил 3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (49 г, 50% выход после двух стадий) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,65 (с, 1H), 4,38 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 1,39 (т, J=6,8 Гц, 3H), 1,35 (с, 1H);
МС (ESI) m/z: 197,2 (M+H⁺).

Пример В38.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В37, 3-метилбутан-2-он (100 г, 1,16 моль) превращали в этил 3-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (90 г, 42% выход, две стадии) в форме грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 12,00 (с, 1Н), 6,57 (с, 1Н), 4,30 (кв, $J=1$, 2 Гц, 2Н), 3,00 (м, 1Н), 1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н), 1,28 (д, $J=6,8$ Гц, 6Н);

МС (ESI) m/z : 183,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В39.

Азотную кислоту (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору индазола (5,0 г, 42 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли уксусный ангидрид (6 мл, сразу) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали путем хроматографии, в результате получали 3-нитро-1Н-индазол (3,4 г, 49% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14,46 (с, 1Н), 8,12 (м, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,57 (м, 1Н), 7,48 (м, 1Н).

Концентрированную H_2SO_4 (2 мл) добавляли к суспензии 3-нитро-1Н-индазола (3,4 г, 21 ммоль) в 2-метил-пропан-2-оле (30 мл) и полученную смесь нагревали до 180°C в стальной бомбе. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, в результате получали 1-трет-бутил-3-нитро-1Н-индазол (3,4 г, 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,18-8,15 (м, 2Н), 7,59-7,49 (м, 2Н), 1,76 (с, 9Н).

Смесь 1-трет-бутил-3-нитро-1Н-индазола (3,0 г, 14 ммоль) и Pd/C (1 г) в MeOH (50 мл) гидрогенировали (1 атм) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали путем хроматографии, в результате получали 1-трет-бутил-1Н-индазол-3-иламин (1,7 г, 68% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,67 (м, 1Н), 7,52 (м, 1Н), 7,19 (м, 1Н), 6,89 (м, 1Н), 5,32 (с, 2Н), 1,58 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z : 190,1 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Пример В40.

В этанол (40 мл) помещали гидрохлорид трет-бутилкарбамина (3,71 г, 27,2 ммоль). Эту смесь обрабатывали 21% этоксидом натрия в этаноле (8,80 г, 27,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К этому добавляли диэтилэтоксиметилмалонат (5,87 г, 27,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Раствор упаривали, остаток растворяли в воде (100 мл) и доводили pH до 3-4 (мокрый лакмус) уксусной кислотой. В смеси образовывался осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (50 мл) и сушили в вакууме, в результате чего получали этил 2-трет-бутил-4-гидроксипиримидин-5-карбоксилат (2,18 г, 36% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,6 (ушир.с, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 4,20 (кв, $J=7,2$ Гц, 2Н), 1,25 (с, 9Н), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3Н);

МС (ESI) m/z : 225,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В холодный (~0°C) POCl_3 (20 мл) по каплям добавили триэтиламин (0,55 мл) с перемешиванием. К этому порциями добавляли этил 2-трет-бутил-4-гидроксипиримидин-5-карбоксилат (2,18 г, 9,72 ммоль). Смесь нагревали до 40°C и перемешивали в атмосфере аргона в течение 1 ч. Смесь упаривали до освобождения от POCl_3 , разбавляли CHCl_3 (100 мл) и осторожно выливали на лед (300 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре до плавления. Органическую фазу отделяли, промывали бикарбонатом натрия (100 мл), водой (100 мл) и сушили (Na_2SO_4). Растворители выпаривали, в результате получали этил 2-трет-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбоксилат (2,0 г, 85% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,12 (с, 1Н), 4,34 (кв, $J=6,8$ Гц, 2Н), 1,33 (с, 9Н), 1,27 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н);

МС (ESI) m/z : 243,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К раствору этил 2-трет-бутил-4-хлорпиримидин-5-карбоксилата (0,30 г, 1,24 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли морфолин (0,54 г, 6,16 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 1,5 ч. За прохождением реакции следили методом ЖХ-МС, добавляли воду и раствор экстрагировали этилацетатом (3×). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и удаляли растворитель, в результате чего получали трет-бутил 4-(5-(3-трет-бутил-5-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

МС (ESI) m/z : 294,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К перемешиваемой суспензии этил 2-трет-бутил-4-морфолинопиримидин-5-карбоксилата (0,36 г, 1,24 ммоль) в 1:1:1 TrO/EtOH/ H_2O (9 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH· H_2O (130 мг, 4,95 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи при комнатной температуре. За прохождением реакции следили методом ЖХ-МС и после завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получе-

нием водного остатка, подкисляли (pH 3-4) 3М HCl и экстрагировали раствор EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (1×), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в изопропанол, твердое вещество (LiCl и NaCl) фильтровали и промывали изопропанолом. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали желаемый продукт 2-трет-бутил-4-морфолинопиридин-5-карбоновую кислоту (0,15 г, 46% выход).

МС (ESI) m/z: 266,0 (M+H⁺).

Пример В41.

В смеси насыщенный раствор NaHCO₃:толуол:этанол (1:2:1) (8 мл) растворяли этил 2-трет-бутил-4-хлорпиридин-5-карбоксилат из примера В40 (300 мг, 1,24 ммоль), 3-фторфенилбороновую кислоту (350 мг, 2,47 ммоль) и к этому добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (29 мг). Смесь нагревали в течение ночи при 75°C в атмосфере аргона. Смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Смесь фильтровали, что обеспечивало удаление нерастворимых веществ, органическую фазу отделяли, промывали 5% лимонной кислотой (25 мл), затем насыщенным раствором бикарбонатом натрия (25 мл) и солевым раствором (25 мл). Растворители выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage: 25M, 5-50% EtOAc/Гекс - 550 мл), в результате получали этил 2-трет-бутил-4-(3-фторфенил)пиридин-5-карбоксилат (0,27 г, 72% выход).

Следуя процедуре для примера В40, 2-трет-бутил-4-(3-фторфенил)пиридин-5-карбоксилат (0,27 г, 0,89 ммоль) обрабатывали LiOH·H₂O (86 мг, 3,57 ммоль), в результате получали 2-трет-бутил-4-морфолинопиридин-5-карбоновую кислоту (0,23 г, 92% выход).

МС (ESI) m/z: 275,0 (M+H⁺).

Пример В42.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В41, этил 2-трет-бутил-4-хлорпиридин-5-карбоксилат из примера В40 (0,30 г, 1,24 ммоль) и пиридин-3-илбороновую кислоту (1,8 г, 1,48 ммоль) в присутствии тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (71 мг, 0,062 ммоль) смешивали с получением этил 2-трет-бутил-4-(пиридин-3-ил)пиридин-5-карбоксилата (0,10 г, 28% выход).

Следуя процедуре, аналогичной примеру В39, этил 2-трет-бутил-4-(пиридин-3-ил)пиридин-5-карбоксилат (0,17 г, 0,60 ммоль) обрабатывали LiOH·H₂O (57 мг, 2,38 ммоль), в результате получали 2-трет-бутил-4-(пиридин-3-ил)пиридин-5-карбоновую кислоту (0,11 г, 72% выход).

МС (ESI) m/z: 258,0 (M+H⁺).

Пример В43.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В40, этил 2-трет-бутил-4-хлорпиридин-5-карбоксилат из примера В40 (0,30 г, 1,24 ммоль) и 1-метилпиперазин (0,62 г, 6,18 ммоль) в присутствии NMP (каталитическое количество) смешивали с получением 2-трет-бутил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-5-карбоновой кислоты (0,11 г, 32% выход).

МС (ESI) m/z: 279,0 (M+H⁺).

Пример В44.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В40, 2-трет-бутил-4-хлорпиридин-5-карбоксилат из примера В40 (0,30 г, 1,24 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,15 г, 6,18 ммоль) в присутствии NMP (каталитическое количество) смешивали с получением 4-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-трет-бутилпиридин-5-карбоновую кислоту (0,36 г, 80% выход).

МС (ESI) m/z: 365,0 (M+H⁺).

Пример В45.

В этанол (10 мл) помещали трет-бутилглицерин гидрохлорид (1,35 г, 10,8 ммоль) и этил 2-((диметиламино)метил)-3-оксобутаноат (2,00 г, 10,8 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником, перемешивали в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь упаривали при пониженном давлении, в результате получали масло, которое растворяли в эфире (25 мл) и промывали последовательно водой (25 мл), насыщенным раствором бикарбонатом натрия (25 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили (Na₂SO₄), упаривали при пониженном давлении и очищали путем хроматографии (колонка Biotage 31-25, 10-40% этилацетат/гексан), в результате получали этил 1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (1,48 г, 65% выход) в форме масла.

МС (ESI) m/z: 211,0 (M+H⁺).

В смесь этанол:вода:диоксан (1:1:1, 21 мл) помещала этил 1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат (1,48 г, 7,04 ммоль) и гидрат гидроксида лития (886 мг, 21,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) эфиром (25 мл). Фазу в эфире утилизировали, а водную фазу подкисляли (pH ~4) 1н. раствором HCl. Затем кислую фазу экстрагировали этилацетатом (2×25 мл), объединенные фазы этилацетата промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), упаривали при пониженном давлении, в результате получали 1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту в форме белого твердого вещества (1,12 г, 87% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,56 (с, 9H), 2,67 (с, 3H), 7,65 (с, 1H), 12,13 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 183,0 (M+H⁺).

Пример В46.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В45, этил 1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (750 мг, 2,84 ммоль) превращали в 1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (646 мг, 94% выход) с использованием гидрата гидроксида лития (357 мг, 8,51 ммоль).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,63 (с, 9H), 7,92 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 259,0 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Пример В47.

Следуя процедуре, аналогичной примеру В17, из этил 3-изопропил-1Н-пиразол-5-карбоксилата синтезировали 1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-5-изопропил-1Н-пиразол-3-карбоновую кислоту в форме белого твердого вещества (0,35 г).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,56 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,92-2,88 (м, 4H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 240,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример В48.

NaN (6,8 г, 0,17 моль) порциями добавляли к раствору 1Н-пиразола (10 г, 0,15 моль) в ДМФ (150 мл) при 0°C, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавляли 2-иодопропан (30 мл, 0,3 моль) при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Добавляли H_2O и экстрагировали смесь этиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили на Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток дистиллировали при пониженном давлении, в результате получали 1-изопропил-1Н-пиразол (6,6 г, 40% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,68 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1, 2$ Гц, 1H), 6,17 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

К раствору 1-изопропил-1Н-пиразола (5 г, 45,5 ммоль) в концентрированную H_2SO_4 (50 мл) порциями добавляли KNO_3 (3,0 г, 50 ммоль) при 0°C. После добавления полученную смесь нагревали до 500°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, вливали в ледяную воду и экстрагировали смесь EtOAc . Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 , соевым раствором, сушили на Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле давала 1-изопропил-4-нитро-1Н-пиразол (3,2 г, 46% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,99 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 1,51 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Раствор 1-изопропил-4-нитро-1Н-пиразола (3 г, 19 ммоль) в EtOH (30 мл) перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч в присутствии 10% Pd/C (300 мг). Катализатор удаляли фильтрованием, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате получали 1-изопропил-1Н-пиразол-4-иламин (1,8 г, 75,0% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,99 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 2H), 1,28 (д, $J=6, 8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 126,2 [$\text{M}+\text{H}^+$].

Пример В49.

В холодную (~0°C) хлорокись фосфора (40 мл) осторожно при перемешивании добавляли триэтиламин (1,87 мл). К этому порциями добавляли, этил 4-гидрокси-2-метилпиримидин-5-карбоксилат (5,00 г, 27,4 ммоль). Затем смесь нагревали до 40°C и перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч. Смесь упаривали до удаления хлорокись фосфора, разбавляли хлороформом (150 мл), осторожно выливали на лед (~400 мл) и оставляли до нагревания до комнатной температуры. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором бикарбонатом натрия (75 мл), затем соевым раствором (100 мл) и сушили на сульфате натрия. Растворители выпаривали, в результате получали пустое масло, которое очищали путем хроматографии (колонка Biotage Si-40, 15-40% этилацетат/гексан), в результате получали этил 4-хлор-2-метилпиримидин-5-карбоксилат в форме прозрачного масла (2,96 г, 53% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,31 (т, 3H), 2,66 (с, 3H), 4,34 (кв, 2H), 9,06 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 201,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

В смеси насыщенный раствор NaHCO_3 :толуол:этанол (1:2:1) (12 мл) растворяли этил 4-хлор-2-метилпиримидин-5-карбоксилат (500 мг, 2,49 ммоль), N-метилиндол-5-бороновую кислоту (872 мг, 4,98 ммоль) и к этому добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в атмосфере аргона в течение ночи. Реакционной смеси позволяли остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл) и отфильтровали нерастворимые вещества. Органическую фазу промывали 5% лимонной кислотой (25 мл), насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и соевым раствором (25 мл), упаривали при пониженном давлении, в результате получали красноватую густую пену, которую очищали путем хроматографии (колонка Biotage Si-25, 15-40% этилацетат/гексан), в результате получали этил 2-метил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-карбоксилат в форме густого прозрачного масла. Масло затвердевало в течение ночи (391 мг, 53% выход).

МС (ESI) m/z : 296,0 ($M+H^+$).

В смесь этанол:вода:диоксан (1:1:1, 9 мл) помещали этил 2-метил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-карбоксилат (391 мг, 1,324 ммоль) и гидрат гидроксида лития (222 мг, 5,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (25 мл) и 5% лимонной кислотой (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором (20 мл) и сушили на сульфате натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, в результате получали 2-метил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-карбоновую кислоту в форме темно-коричневого твердого вещества (132 мг, 37% выход).

МС (ESI) m/z : 268,0 ($M+H^+$).

Пример В50.

Смесь 1,1,3,3-тетраметоксипропана (13,6 г, 83 ммоль) и N2-циклопентил-N1-(трет-бутоксикарбонил)гидразина (16,6 г, 83 ммоль, см. Ranatunge et al., J. Med. Chem. (2004), 47, pp.2180-2193) в воде (150 мл) обрабатывали концентрированной HCl (21 мл, 252 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали эфиром, экстракты промывали соевым раствором, сушили на безводном $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме, в результате получали 1-циклопентил-1Н-пиразол (8,0 г, 71% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,52 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,68 (м, 1H), 2,20-1,71 (м, 8H).

МС (ESI) m/z : 137,1 [$M+H^+$].

К суспензии Na_2CO_3 (13 г, 124 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли 1-циклопентил-1Н-пиразол (8,35 г, 62 ммоль) и Br_2 (3,2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрованием, фильтрат промывали ДХМ. Объединенные фильтраты промывали водой, соевым раствором и сушили на безводном $MgSO_4$. Растворитель концентрировали до сухого состояния, в результате получали 4-бром-1-циклопентил-1Н-пиразол (14 г, 93%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7,46 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 4,64 (м, 1H), 2,18-1,67 (м, 8H);

МС (ESI) m/z : 215,0 [$M+H^+$].

Следуя процедуре примера В30, 4-бром-1-циклопентил-1Н-пиразол (9,0 г, 42 ммоль), $n-BuLi$ (2,5M, 18,5 мл, 46,2 ммоль) и CO_2 объединяли с получением 1-циклопентил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (3,5 г, 47% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,31 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 1,70-2,56 (м, 8H);

МС (ESI) m/z : 181,1 [$M+H^+$].

Пример С1.

Раствор этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (42 г, 181 ммоль) в EtOH (400 мл) обрабатывали раствором метиламина (12,3 г, 397 ммоль) в EtOH (100 мл) при 0°C и перемешивали смесь в течение 3 ч. Смесь концентрировали, а затем разделяли между H_2O (200 мл) и CH_2Cl_2 (500 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали этил 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат в форме белого твердого вещества (36,0 г, 88% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): 8,59 (с, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 4,31 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,05 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 228,1 ($M+H^+$).

К раствору этил 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (30 г, 132 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли $LiAlH_4$ (7,5 г, 198 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно гасили 10 мл воды 7 мл 10% водного NaOH. Смесь перемешивали в течение 1 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате получали 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол (22,0 г, 90% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): 7,79 (с, 1H), 6,79 (м, 1H), 5,04 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,83 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,40 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : 186,1 ($M+H^+$).

Смесь 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (22,0 г, 119 ммоль) и MnO_2 (44 г, 506 ммоль) в $CHCl_3$ (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате получали 4-(метиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид в форме светлого твердого вещества (20 г, 92% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): 9,71 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 2,96 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,48 (с, 3H).

МС (ESI) m/z : 184,0 ($M+H^+$).

Пример С2.

К раствору этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата при 0°C (19 г, 82 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли водный раствор этиламина (70%, 8,1 г, 126 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Органический раствор удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли между EtOAc и H_2O . Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали, в ре-

зультате получали этил 4-(этиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (19,5 г, 99,1% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,49 (с, 1H), 8,26 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,23 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,48 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,13 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

К раствору этил 4-(этиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (19,5 г, 81,9 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) порциями добавляли LiAlH_4 (12,3 г, 327,6 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь гасили водой, а затем добавляли 2н. водный NaOH . Суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате получали (4-(этиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол (15 г, 92,0% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,78 (с, 1H), 6,74 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,05 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,10 (м, 3H).

Активированный MnO_2 (52 г, 0,6 моль) добавляли к раствору (4-(этиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (15 г, 0,075 моль) в CH_2Cl_2 (300 мл), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате получали 4-(этиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (14 г, 93% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,71 (с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 3,51 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример С3/

К раствору этил 4,6-дихлорникотинат (5 г, 22,8 ммоль) в CH_3CN (30 мл) добавляли по каплям водный метиламин (65%, 5,2 г, 45,6 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Органический раствор удаляли при пониженном давлении, в результате получали сырой продукт, который суспендировали в H_2O и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, в результате получали этил 6-хлор-4-(метиламино)никотинат (4 г, 82% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,48 (с, 1H), 8,04 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 4,27 (кв, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,85 (д, $J=5,1$ Гц, 3H), 1,29 (т, $J=6,9$ Гц, 3H).

К раствору 0°C этил 6-хлор-4-(метиламино)никотината (4 г, 18,7 ммоль) в ТГФ (40 мл) порциями добавляли LiAlH_4 (1,4 г, 37,4 ммоль) в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь гасили путем осторожного добавления воды, а затем водного раствора 2н. NaOH . Суспензию фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате получали (6-хлор-4-(метиламино)пиримидин-3-ил)метанол (2,9 г, 90,6% выход), который использовали на следующей стадии без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,96 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,39 (м, 2H), 2,81-2,68 (м, 3H).

Смесь (6-хлор-4-(метиламино)пиримидин-3-ил)метанола (2,9 г, 16,7 ммоль) и MnO_2 (11,7 г, 133,6 ммоль) в безводном ДХМ (25 мл) перемешивали при 30°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, в результате получали 6-хлор-4-(метиламино)никотинальдегид (2,5 г, 87% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,83 (с, 1H), 8,52 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 2,87 (д, $J=5,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 171,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример С4.

Этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (17 г, 73 ммоль) и циклопентиламин (12,4 г, 146 ммоль) объединили в соответствии с процедурой стадии 3 примера С1, в результате получали 4-циклопентиламино-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (8,5 г, 49% выход после 3 стадий).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,73 (с, 1H), 8,55 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 4,43 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,69-1,48 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 238,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример С5.

К раствору этил 4,6-дихлорникотинат (4,4 г, 20 ммоль) в CH_3CN (50 мл) добавляли по каплям раствор этиламина в воде (65%, 2,7 г, 39 ммоль) при 0°C , затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток промывали водой, в результате получали этил 6-хлор-4-(этиламино)никотинат (3,9 г, 91% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,51 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 6,53 (м, 1H), 4,19 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,78 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,13 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

К раствору этил 6-хлор-4-(этиламино)никотината (3,9 г, 17 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли LiAlH_4 (3,6 г, 95 ммоль) при -50°C , полученной смеси позволяли нагреться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь гасили путем добавления 10% водного раствора NaOH (3,6 мл). Смесь фильтровали и фильтрат разделяли между водой и EtOAc . Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали

в вакууме, в результате получали (6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил)метанол (2,5 г, 79% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,84 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,17 (м, 1H), 5,25 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,44 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,23 (м, 2H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

К раствору (6-хлор-4-(этиламино)пиридин-3-ил)метанола (2,5 г, 13,4 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли MnO_2 (5,8 г, 67 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме, в результате получали 6-хлор-4-(этиламино)никотинальдегид (2,2 г, 89% выход).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 9,82 (с, 1H), 8,51 (ушир.с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,28 (м, 2H), 1,31 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 185,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример С6.

К раствору этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (15 г, 64,7 ммоль) в CH_3CN (100 мл) добавляли по каплям раствор изопропиламина в воде (7,6 г, 0,13 моль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Органический раствор удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и EtOAc , водную фазу экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали, в результате получали этил 4-(изопропиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (16,4 г, 99,6% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,51 (с, 1H), 8,05 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,27 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

К раствору этил 4-(изопропиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (16,4 г, 64,4 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) порциями добавляли ЛАН (6,1 г, 0,16 моль) при 0°C в атмосфере N_2 , затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды (6 мл), а затем водного раствора 2н. NaOH (6 мл). Суспензию фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате получали 4-(изопропиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанол (13,5 г, 98,4% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,79 (с, 1H), 6,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,10 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,13 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

К раствору 4-(изопропиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-ил)метанола (13,5 г, 63,4 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли оксид марганца(IV) (45 г, 0,5 моль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, в результате получали 4-(изопропиламино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбальдегид (12,2 г, 91% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,41 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,4$ Гц, 6H).

Пример С7.

Следуя трехстадийной процедуре примера С5, этил 4,6-дихлорникотинат (20 г, 91 ммоль) и изопропиламин (60% в воде, 18 г, 182 ммоль) превращали в 6-хлор-4-(изопропиламино)никотинальдегид (16 г, 81% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,82 (с, 1H), 8,43-8,39 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 3,84 (м, 1H), 1,17 (д, $J=6,47$ Гц, 6H).

Пример D1.

К перемешиваемой дымящейся HNO_3 (90,00 вес.%, 30,0 мл, 45 г, 643 ммоль, 7,21 экв.) при -15°C порциями добавляли 4-фтор-2-метилфенилуксусную кислоту (15,00 г, 89,2 ммоль, 1,00 экв.), таким образом, чтобы внутренняя температура оставалась ниже -10°C . После завершения добавления реакционную смесь перемешивали с нагреванием до $+5^\circ\text{C}$ в течение 15 мин.

Смесь выливали на лед (400 г). Отделяли продукт в форме слегка липкого твердого вещества, которое после обработки шпателем становилось порошкообразным. Суспензию тщательно перемешивали до полного расплавления льда. Пока смесь оставалась очень холодной, твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали H_2O , сушили на фильтре, в результате получали сырую 2-(4-фтор-2-метил-5-нитрофенил)уксусную кислоту (18,43 г, 97% выход) в форме светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=12,0$ Гц), 3,84 (с, 2H), 2,44 (с, 3H).

2-(4-Фтор-2-метил-5-нитрофенил)уксусную кислоту (18,43 г, 86,5 ммоль, 1,00 экв.) и концентрированную H_2SO_4 (4,00 мл) объединяли в EtOH (300 мл) и перемешивали при нагревании при 85°C . Через 2,5 ч после завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали насколько возможно полно. Остаток растворяли в МТБЕ (250 мл) и промывали H_2O (2×) и солевым раствором (2×), сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали, в результате получали этил 2-(4-фтор-2-метил-5-нитрофенил)ацетат (16,79 г, 81% выход) в форме темно-оранжевого масла, которое использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

МС (ESI) m/z : 242,0 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Этил 2-(4-фтор-2-метил-5-нитрофенил)ацетат (16,79 г, 69,6 ммоль, 1,00) в EtOH (60 мл) встряхивали с 10% Pd/C (50% H₂O) (7,41 г, 3,48 ммоль, 0,050 экв.) в атмосфере H₂ (3,5 атм) при комнатной температуре в течение 2 ч до полного поглощения H₂. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали на Celite с промывкой EtOH. Фильтрат тщательно промывали EtOH, объединенные фильтраты концентрировали, прокачивали, в результате получали этил 2-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)ацетат (13,18 г, 90% выход) в форме коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 6,80 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=9, 6 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,05 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 212,2 (M+H)⁺.

Пример D2.

К раствору (2,4-дифторфенил)уксусной кислоты (14,5 г, 0,084 моль) в H₂SO₄ (60 мл) при 0°C добавляли по каплям 69% HNO₃ (6 мл). После перемешивания при 0°C в течение 35 мин реакционную смесь вливали в ледяную воду. Водную фазу экстрагировали EtOAc, органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии, в результате получали (2,4-дифтор-5-нитрофенил)уксусную кислоту (16 г, 87,5% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,68 (м, 1H), 3,75 (с, 2H).

Раствор (2,4-дифтор-5-нитрофенил)уксусной кислоты (16 г, 74 ммоль) в EtOH (200 мл) и 98% H₂SO₄ (14 мл) нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 2,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и полученный раствор экстрагировали эфиром. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали этил 2-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)ацетат (16 г, 89% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,22 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,06 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 1,13 (т, J=6,9 Гц, 3H).

Смесь этил 2-(2,4-дифтор-5-нитрофенил)ацетата (16 г, 130 ммоль) и 10% Pd/C (1,6 г, 1,5 ммоль) в EtOAc гидрогенировали при давлении 30 фунтов/кв.дюйм при комнатной температуре в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Затем остаток очищали путем колоночной хроматографии, в результате получали этил 2-(5-амино-2,4-дифторфенил)ацетат (14 г, 99% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 6,98 (т, J=9,9 Гц, 1H), 6,70 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,06 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 1,16 (т, J=6,9 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 216,2 [M+H]⁺.

Пример D3.

HNO₃ (10,35 г, 98,6 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 2-(2-хлор-4-фторфенил)уксусной кислоты (16,9 г, 89,6 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (60 мл) при -10°C. После завершения добавления полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и осторожно вливали в ледяную воду. Беловатое твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением 2-(2-хлор-4-фтор-5-нитрофенил)уксусной кислоты (20,5 г, 98,2% выход).

¹H ЯМР (400 Гц, DMSO-d₆): δ 12,71 (ушир.с, 1H), 8,33 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,92 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H).

Раствор 2-(2-хлор-4-фтор-5-нитрофенил)уксусной кислоты (20,5 г, 88 ммоль) в этаноле (150 мл) обрабатывали сульфурилдихлоридом (21 г, 0,17 моль) при 0°C, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и доводили pH до pH 7-8 путем добавления насыщенного раствора Na₂CO₃. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали, в результате получали этил 2-(2-хлор-4-фтор-5-нитрофенил)ацетат (22,5 г, 97,8%).

¹H ЯМР (400 Гц, DMSO-d₆): δ 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,09 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 2H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Раствор этил 2-(2-хлор-4-фтор-5-нитрофенил)ацетата (22,5 г, 86,2 ммоль) в этаноле (200 мл) перемешивали с никелем Ранея (20% суспензия в воде, ~5,0 г, 17 ммоль) в атмосфере водорода (30 фунтов/кв.дюйм) в течение 5 ч. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали, в результате получали этил 2-(5-амино-2-хлор-4-фторфенил)ацетат (19 г, 95% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,10 (д, J=11, 2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,05 (кв, J=6, 8 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 1,14 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 232,0 [M+H]⁺.

Пример D4.

К перемешиваемому раствору 1-бром-4-фтор-2-метилбензола (30 г, 0,16 моль) в концентрированной H₂SO₄ (200 мл) порциями добавляли KNO₃ (16,1 г, 0,16 моль) при 0°C. Затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ и солевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали, в результате получали 1-бром-4-фтор-2-метил-5-нитробензол (20 г, 53,6% выход).

¹H ЯМР (300 Гц, ДМСО-d₆): δ 8,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=12 Гц, 1H), 2,35 (с, 3H).

К раствору 1-бром-4-фтор-2-метил-5-нитробензола (20 г, 85,8 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли Ni Ранея (20 вес.%, ~2,0 г, суспензия в воде, промывали несколько раз ацетоном), затем полученную смесь гидрогенировали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор фильтровали, концентрировали и остаток перекристаллизовывали (петролейный эфир), в результате получали 5-бром-2-фтор-4-метилфениламин (10 г, 57,5% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,12 (д, J=10,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 2,29 (с, 3H), 1,26 (с, 12H).

Через раствор 5-бром-2-фтор-4-метилфениламина барботировали азот (3,5 г, 17,2 ммоль), бис(пинаколато)дибор (3,9 г, 15,5 ммоль), и добавляли KOAc (4,2 г, 51,6 ммоль) в ДМФ (10 мл) в течение 20 мин. К полученной смеси добавляли dppf (954 мг, 1,7 ммоль) и PdCl₂ (151 мг, 0,86 ммоль), после чего барботирование азота продолжали в течение 30 мин, полученную смесь нагревали до 80°C в атмосфере азота в течение 16 ч.

Избыток ДМФ удаляли при пониженном давлении и остаток разделяли между водой и EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали 2-фтор-4-метил-5-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фениламин (2 г, 47% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,10 (д, J=10,4 Гц, 1H), 6,76 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,24 (с, 12H);

МС (ESI) m/z: 252,1 [M+H]⁺.

Пример D5.

3-Оксопентандиевую кислоту (101 г, 0,5 ммоль), диэтиловый эфир, триэтиловый ортоформат (81,4 г, 0,55 моль) и уксусный ангидрид (102 г, 1 моль) объединяли и нагревали до 120°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворяли в ДХМ (1000 мл). После дальнейшего охлаждения до 0°C добавляли аммиак (30%, 80 мл) и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры на ночь. Продукт экстрагировали водой (2×1000 мл). Затем водную фазу подкисляли до pH 5 концентрированной HCl. Осадок собирали фильтрованием, в результате получали этил 4,6-дигидроксиникотинат (60,0 г, 60% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,99 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,23 (кв, J=6,8, 14,0 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 184,1 (M+H⁺).

Этил 4,6-дигидроксиникотинат (60 г, 0,328 моль) медленно добавляли в 2 л колбу, содержащую POCl₃ (500 мл). После завершения добавления реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Полученную смесь дистиллировали при пониженном давлении, что позволило удалить POCl₃. Остаток вливали в смесь лед-вода и перемешивали в течение 30 мин, а затем экстрагировали EtOAc (3×500 мл). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (300 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме, в результате получали этил 4,6-дихлорникотинат (65 г, 90,1% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,80 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 4,34 (кв, J=6,9 Гц, 2H), 1,31 (т, J=6,9 Гц, 3H).

МС (ESI) m/z: 220,1 (M+H⁺).

Пример D6.

Смесь (2-хлорофенил)уксусной кислоты (15 г, 88 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (100 мл) охлаждали до -20°C и обрабатывали (по каплям) концентрированный HNO₃ (9,4 г, 97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -20°C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь вливали в смесь лед-вода и экстрагировали смесь EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили на Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, в результате получали (2-хлор-5-нитрофенил)уксусную кислоту (15 г, 79% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,58 (с, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 4,2 (с, 2H).

Тионилхлорид (16,7 г, 0,14 моль) добавляли по каплям к раствору (2-хлор-5-нитрофенил)уксусной кислоты при 0°C (15 г, 0,07 моль) в EtOH (300 мл) и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток вливали в ледяную воду и экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором и насыщенным раствором NaHCO₃, сушили на Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, в результате получали этил 2-(2-хлор-5-нитрофенил)ацетат (17 г, 99% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=8,4, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,10 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Порошок железа (2,5 г, 44,7 ммоль) порциями добавляли к раствору этил 2-(2-хлор-5-нитрофенил)ацетата (8 г, 4,68 ммоль) и концентрированной HCl (12M, 3,9 мл, 46,8 ммоль) в EtOH (100 мл). Полученную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na₂CO₃ до pH 8. Затем фильтрат промывали EtOAc и объединенные

фильтраты разделяли между EtOAc и водой. Органические фазы сушили на Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, в результате получали этил 2-(5-амино-2-хлорфенил)ацетат (5,6 г, 56% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,50 (с, J=2,8 Гц, 1H), 6,44 (дд, J=8,4 Гц, 2,8 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,05 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 1.

Следуя общему способу А, соединение из примера 81 (0,16 г, 0,42 ммоль) и соединение из примера А1 (0,12 г, 0,42 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (85 мг, 38% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,03 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 4H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 527,2 (M+H⁺).

Пример 2.

Следуя общему способу А, соединение из примера В2 (0,15 г, 0,46 ммоль) и соединение из примера А1 (0,13 г, 0,46 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (80 мг, 37% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,99 (ушир.с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,31-7,29 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 465,2 (M+H⁺).

Пример 3.

Следуя общему способу А, соединение из примера В3 (0,075 г, 0,17 ммоль) и пример А1 (0,05 г, 0,17 ммоль) объединяли с получением 1-(1-(3-(2-амино-2-оксоэтил)фенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (41 мг, 42% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,03 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,38-7,26 (м, 4H), 6,94 (ушир.с, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,48 (с, 2H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 584,2 (M+H⁺).

Пример 4.

Следуя общему способу А, соединение из примера В4 (0,075 г, 0,14 ммоль) и пример А1 (0,04 г, 0,14 ммоль) объединяли и затем защитную группу удаляли HCl в диоксане, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(1Н-индазол-5-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,01 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,45-8,42 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 567,3 (M+H⁺).

Пример 5.

Следуя общему способу В, 3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-амин (0,071 г, 0,19 ммоль) и пример А1 (0,054 г, 0,19 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (36 мг, 38% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,05 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,57-7,44 (м, 5H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,89-2,86 (м, 1H), 1,23 (с, J=7,2 Гц, 1H);

МС (ESI) m/z: 513,3 (M+H⁺).

Пример 6.

К раствору этил 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата из примера В17 (0,48 г, 1,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор гидроксида лития (0,21 г, 5,1 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли, остаток подкисляли 3М HCl и экстрагировали продукт EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали, в результате получали 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,4, 93% выход) в форме пастообразной массы.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,69 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,24 (м, 9H);

МС (ESI) m/z: 254,0 (M+H⁺).

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,055 г, 0,22 ммоль) и пример А1 (0,23 г, 0,88 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (81 мг,

70% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,55 (ушир.с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 7,32-7,30 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,24 (м, 9H);

МС (ESI) m/z: 536,2 (M+H⁺).

Пример 7. Следуя общему способу В, карбамат из примера В21 (0,055 г, 0,18 ммоль) и соединение из примера А1 (0,05 г, 0,18 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (55 мг, 58% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,24 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,65-7,56 (м, 5H), 7,31-7,28 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 3,65 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 539,0 (M+H⁺).

Пример 8.

Следуя общему способу А, соединение из примера В2 (0,075 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера А2 (0,07 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (32 мг, 29% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,31 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,32 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,67 (с, 3H), 1,24-1,20 (м, 12H);

МС (ESI) m/z: 479,2 (M+H⁺).

Пример 9.

Следуя общему способу С, соединение из примера В5 (400 мг, 0,96 ммоль) и соединение из примера А1 (288 мг, 2,88 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-фенил-3-(тиофен-2-ил)1H-пиразол-5-ил)мочевины (208 мг, 39% выход) в форме гидрохлоридной соли.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 3,58 (с, 3H), 6,87 (с, 1H), 7,10-7,12 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,47-7,61 (м, 7H), 7,91 (с, 1H), 7,70-8,30 (ушир.с, 2H), 8,43 (д, 1H), 8,80 (с, 1H), 9,19 (с, 2H);

МС (ESI) m/z: 553,0 (M+H⁺).

Пример 10.

Следуя общему способу А, соединение из примера В6 (0,071 г, 0,2 ммоль) и соединение из примера А1 (0,057 г, 0,2 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-метил-3-(тиофен-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (25 мг, 25% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,34-7,31 (м, 3H), 7,06 (дд, J=4,8 Гц, 3,6 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,58 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 491,0 (M+H⁺).

Пример 11.

Следуя общему способу А, соединение из примера В1 (0,075 г, 0,25 ммоль) и соединение из примера А2 (0,075 г) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (56 мг, 41% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,04 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 4H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,32 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,22 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 541,3 (M+H⁺).

Пример 12.

Следуя общему способу А, соединение из примера В2 (0,500 г, 3,3 ммоль) и соединение из примера А3 (0,382 г, 1,21 ммоль) объединяли и очищали путем колоночной хроматографии (12-100% EtOAc/гексаны), в результате получали 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,180 г, 30% выход) в форме пленки.

МС (ESI) m/z: 496,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,180 г, 0,363 ммоль) и MeNH₂-HCl (0,0502 г, 0,743 ммоль, 2,00 экв.) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламине)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,0451 г, 24% выход) в форме гидрохлоридной соли.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,49 (ушир.с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 7,97 (ушир.с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,63 (ушир.с, 3H), 2,94 (с, 3H), 1,24 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 479,2 (M+H⁺).

Пример 13.

Следуя общему способу А, соединение из примера В7 (0,180 г, 0,444 ммоль) и соединение из при-

мера А1 (0,138 г, 0,484 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(3-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевину (0,08 г, 33% выход) в форме белой пленки. Полученную мочевину превращали в соответствующую соль HCl путем реакции с HCl.

¹H ЯМР (DMCO-*d*₆): δ 9,15 (с, 2H), 8,81 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 3H), 6,42 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) *m/z*: 545 (M+H⁺).

Пример 14.

Следуя общему способу А, соединение из примера В8 (0,10 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера А1 (65 мг, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(хинолин-6-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевину в форме соли с HCl (43 мг, 32% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-*d*₆): δ 9,08 (ушир.с, 1H), 9,02 (дд, J=1,2, 3,6 Гц, 1H), 8,97 (м, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,60 (м, 1H), 8,40 (дд, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 8,02 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,69 (дд, J=4,0, 8,4 Гц, 1H), 7,39 (ушир.м, 1H), 7,27 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,32 (с, 9H);

ЖХ-МС (EI) *m/z*: 578,3 (M+H⁺).

Пример 15.

Следуя общему способу В, соединение из примера В9 (0,071 г, 0,26 ммоль) и соединение из примера А1 (0,074 г, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(2-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевину (49 мг, 38% выход). Это твердое вещество превращали в гидрохлорид амина путем обработки 0,1н. раствором HCl.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-*d*₆): δ 9,32 (ушир.с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,35-7,21 (м, 5H), 6,67 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,57 (с, 3H);

МС (ESI) *m/z*: 503,3 (M+H⁺).

Пример 16.

Следуя общему способу А, соединение из примера В10 (85 мг, 0,21 ммоль) и соединение из примера А2 (63 мг, 0,21 ммоль) объединяли, в результате чего получали 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(6-метилпиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевину в форме гидрохлоридной соли (68 мг, 54% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-*d*₆): δ 9,35 (ушир.с, 1H), 9,13 (ушир.с, 1H), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,35 (дд, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,71 (ушир.с, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,31 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,29 (с, 9H), 1,22 (т, J=7,2 Гц, 3H);

ЖХ-МС (EI) *m/z*: 556,3 (M+H⁺).

Пример 17.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат из примера В2 (0,071 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера А4 (0,071 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (45 мг, 40% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-*d*₆): δ 9,60 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,98 (ушир.с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,36 (ушир.с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 1,24 (с, 12H);

МС (ESI) *m/z*: 493,2 (M+H⁺).

Пример 18.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 12, соединение из примера В10 (0,051 г, 0,23 ммоль), соединение из примера А3 (0,072 г, 0,23 ммоль) и метиламин объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-(6-метилпиримидин-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (57 мг, 46% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-*d*₆): δ 9,17 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H), 8,38 (дд, J=2,0 и 5,6 Гц, 1H), 8,15 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 3,60 (ушир.м, 3H), 2,93 (ушир.с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,29 (с, 9H);

ЖХ-МС (EI) *m/z*: 556,3 (M+H⁺).

Пример 19.

Следуя общему способу В, карбамат 3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-амин (0,051 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера А4 (0,072 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевину (78 мг, 71% выход) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-*d*₆): δ 9,10 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 8,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96-7,87 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 6,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,37 (ушир.с, 2H), 3,69 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,85-2,81 (м, 1H), 1,25-1,17 (м, 9H);

МС (ESI) *m/z*: 479,2 (M+H⁺).

Пример 20.

К раствору 2-(3-трет-бутил-5-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты из примера В17 (0,77 г, 3,02 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли ЭДХ (EDC, 0,75 г, 3,93 ммоль), НОВт (0,55 г, 3,62 ммоль) и морфолин (0,39 г, 4,53 ммоль). После перемешивания смеси в течение 4 ч при комнатной температуре добавляли воду (50 мл) 3М HCl (5 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фазы промывали вод. LiCl, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали путем хроматографии (EtOAc/CH₂Cl₂), в результате получали этил 3-трет-бутил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,67 г, 69% выход) в форме твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 6,74 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,27 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,73 (ушир.с, 2H), 3,65-3,62 (м, 4H), 3,51 (ушир.с, 2H), 1,32 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,29 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 324,2 (M+H⁺).

К раствору этил 3-трет-бутил-1-(2-морфолино-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (0,34 г, 1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли боран в ТГФ (4 мл 1М раствора, 4 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона и перемешивали смесь при 60°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C и гасили 3М раствором HCl и нагревали до 60°C в течение 30 мин. Смесь подщелачивали твердым NaHCO₃ до pH ~8 и экстрагировали продукт CHCl₃ (2×30 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали, в результате получали этил 3-трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата амин (0,25 г, 76% выход) в форме пастообразной массы.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 6,69 (с, 1H), 4,60 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,33 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,59-3,53 (м, 4H), 2,69 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,43-2,38 (м, 4H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,29 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 310,3 (M+H⁺).

К раствору этил 3-трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата амина (0,43 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли раствор LiOH (0,17 г, 4,2 ммоль) в воде (2 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли и затем густую жидкость разбавляли водой (5 мл), pH доводили до 4-5 50% водным раствором уксусной кислоты. Продукт экстрагировали EtOAc (3×25 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), концентрировали, в результате получали 3-трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,16 г, 41% выход) в форме пастообразной массы.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,65 (с, 1H), 4,54 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,58-3,52 (м, 4H), 2,69 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,44 (ушир.с, 4H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 282,3 (M+H⁺).

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,048 г, 0,17 ммоль), соединение из примера А1 (0,097 г, 0,34 ммоль), триэтиламин (0,035 г, 0,34 ммоль) и дифенилфосфарилазид (0,07 г, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(2-морфолиноэтил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (38 мг, 40% выход) в форме гидрохлоридной соли амина.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,90 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,41 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 4,50-4,48 (м, 2H), 3,89-3,80 (м, 4H), 3,57 (с, 3H), 3,33-3,30 (м, 4H), 1,24 (м, 9H);

МС (ESI) m/z: 564,3 (M+H⁺).

Пример 21.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 20, 2-(3-трет-бутил-5-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусную кислоту из примера В17, бензил пиперазин-1-карбоксилат и соединение из примера А1 объединяли с получением бензил 4-(2-(5-(3-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)уреидо)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (117 мг) в форме твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,88 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 9H), 6,11 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,04 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,36 (ушир.с, 4H), 2,68 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,40 (ушир.с, 2H), 1,18 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 697,0 (M+H⁺).

К раствору бензил 4-(2-(5-(3-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)уреидо)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-1-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,16 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли гидроксид палладия (10%, 10 мг) и перемешивали смесь в атмосфере водорода в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем смесь фильтровали через слой Celite, слой промывали EtOAc (2×5 мл). Фильтрат концентрировали, в результате получали твердое вещество, которое очищали путем хроматографии с использованием ацетонитрила и воды в качестве элюентов, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(2-(пиперазин-1-ил)этил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (62 мг, 70% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,20 (ушир.с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,41-8,39 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,31-7,29 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 4,44 (ушир.с, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,52-3,39 (м, 8H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 562,8 ($M+H^+$).

Пример 22.

Следуя общему способу E, 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 12 (0,199 г, 0,389 ммоль) и N^1,N^1 -диметилэтан-1,2-диамин (0,214 мл, 1,94 ммоль, 5,00 экв.) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины, которую затем обрабатывали HCl, в результате чего получали соль-гидрохлорид (20,8 мг, 10% выход) в форме белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,07 (с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 8,80-8,75 (ушир.с, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 8,01 (ушир.с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 6,10 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,51 (ушир.с, 3H), 3,37-3,33 (ушир.м, 2H), 2,86 (м, 6H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESE) m/z : 536,2 ($M+H^+$).

Пример 23.

Следуя общему способу F, соединение из примера A1 (76 мг, 0,27 ммоль) и 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (80 мг, 0,43 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (67 мг, 53% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,43 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,41 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,35-7,25 (м, 5H), 3,59 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 473,0 ($M+H^+$).

Пример 24.

Следуя общему способу D, соединение из примера B17 (0,051 г, 0,21 ммоль) и соединение из примера A1 (0,12 г, 0,43 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,032 г, 0,32 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,07 г, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли амина (0,036 г, 32% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,63 (ушир.с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,18-7,15 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,37 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 522,2 ($M+H^+$).

Пример 25.

Следуя общему способу A, соединение из примера B2 (0,071 г, 0,22 ммоль) и соединение из примера A8 (0,067 г, 0,22 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-циклопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли (0,062 г, 59% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,12 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,30-7,28 (м, 2H), 6,13 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,89-2,84 (м, 1H), 1,21 (с, 9H), 1,19-1,14 (м, 2H), 0,85-0,81 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 491,2 ($M+H^+$).

Пример 26.

Следуя общему способу F, соединение из примера A1 (75 мг, 0,26 ммоль) и 1-фтор-2-изоцианато-4-метилбензол (0,050 мл, 0,39 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-метилфенил)мочевины (46 мг, 40% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,08 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,03 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 4H), 7,12 (дд, $J=11,4$, 8,6 Гц, 1H), 6,81 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,27 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 437, 3 ($M+H^+$).

Пример 27.

Следуя общему способу C, соединение из примера B13 (0,081 г, 0,21 ммоль) и соединение из примера A2 (0,063 г, 0,21 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли (0,059 г, 52% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,13 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,41 (дд, $J=5,2$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 3H), 7,06 (дд, $J=5,2$ Гц, 3,2 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,54-4,49 (м, 1H), 4,32 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,42 (д, $J=6$, 4 Гц, 6H), 1,22 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 533,3 ($M+H^+$).

Пример 28.

Следуя общему способу A, соединение из примера B13 (0,081 г, 0,21 ммоль) и соединение из примера A1 (0,060 г, 0,21 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-изопропил-3-(тиофен-2-ил)-1Н-пиразол-5-

ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли (0,049 г, 45% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,23 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,41 (дд, $J=5,2$ Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 3H), 7,06 (дд, $J=5,2$ Гц, 4,0 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,52 (кв, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,42 (д, $J=6,0$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 519,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 29.

Следуя общему способу В, соединение из примера В9 (0,61 г, 0,22 ммоль) и соединение из примера А2 (0,066 г, 0,22 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(2-фторфенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли (0,071 г, 62% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,46 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 2H), 7,35-7,21 (м, 5H), 6,66 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,32 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 517,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 30.

Следуя общему способу F, 4-хлор-2-изоцианато-1-метилбензол (0,112 г, 0,668 ммоль) и соединение из примера А2 (0,100 г, 0,334 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(5-хлор-2-метилфенил)мочевину, которую превращали в гидрохлоридную соль (120 мг, 77% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,38 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,22 (т, $J=6,0$ Гц, 3H);

МС (ESI, m/z : 467,0, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 31.

Следуя общему способу F, 4-хлор-1-изоцианато-2-метилбензол (0,112 г, 0,668 ммоль) и соединение из примера А2 (0,100 г, 0,334 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(4-хлор-2-метилфенил)мочевину, которую превращали в гидрохлоридную соль (125 мг, 80% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,16 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,46-8,43 (м, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,91 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 3H), 7,20 (дд, $J=8,0$, 2,5 Гц, 1H), 4,32 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,22 (т, $J=6,0$ Гц, 3H);

МС (ESI, m/z : 567,0, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 32.

Следуя общему способу F, 1-изоцианатонафтаден (0,112 г, 0,668 ммоль) и соединение из примера А2 (0,100 г, 0,334 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(нафтаден-1-ил)мочевину, которую превращали в гидрохлоридную соль (130 мг, 83% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,36 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,77 (м, 1H), 8,50 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,66-7,46 (м, 4H), 7,31 (м, 4H), 4,32 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,22 (т, $J=6,0$ Гц, 3H);

МС (ESI, m/z : 469,0, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 33.

Следуя общему способу F, 1-хлор-3-изоцианато-2-метилбензол (0,112 г, 0,668 ммоль) и соединение из примера А2 (0,100 г, 0,334 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-хлор-2-метилфенил)мочевину, которую превращали в гидрохлоридную соль (128 мг, 82% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,12 (с, 1H), 8,74 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,43 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 4,32 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,22 (т, $J=6,0$ Гц, 3H);

МС (ESI, m/z : 467,0, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 34.

Раствор 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенола (1,05 г, 6,48 ммоль) и триэтиламина (1,82 мл, 13,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали трифторметансульфохлоридом (0,83 мл, 7,77 ммоль). Полученную в результате оранжевую реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C и 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в EtOAc (50 мл), промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO_3 (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил трифторметансульфонат (1,94 г, 102% выход) в форме твердого вещества бежевого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,43 (с, 1H), 8,22 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=8,6$ Гц, 2H).

4-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)фенил трифторметансульфонат (0,645 г, 2,19 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,72 г, 2,85 ммоль) и ацетат калия (0,645 г, 6,58 ммоль) объединяли в ДМФ (4 мл). Полученную смесь дегазировали в вакууме, наполняли сосуд аргоном (повторяли 4х). Добавляли Pd(dppf)Cl_2 (96 мг, 0,12 ммоль) и

реакционную смесь нагревали до 95°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (2×15 мл) и солевым раствором (2×10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле давала 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (504 мг, 86% выход) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,50 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,97 (д, J=8,0 Гц, 2H), 1,39 (с, 12H).

Раствор 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1,3,4-оксадиазол (0,504 г, 1,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) и в воде (5 мл) обрабатывали периодатом натрия (1,19 г, 5,56 ммоль). Полученную в результате суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли кристаллическую уксусную кислоту (0,21 мл, 3,7 ммоль), перемешивали смесь в течение 1 ч и фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали этилацетатом (75 мл) и ТГФ-метанолом (1:1, 100 мл) и фильтраты концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в ТГФ (75 мл) и 10 мл 0,1М водной HCl обрабатывали ультразвуком для ускорения растворения. Следовые нерастворимые вещества фильтровали, органическую фазу разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали 0,1М Na₂S₂O₃ (2×20 мл), водой (2×20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировав в вакууме, в результате получали 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенилбороновую кислоту (304 мг, 86% выход) в форме белого порошка.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,37 (с, 1H), 8,32 (с, 2H), 7,99 (с, 4H).

Смесь 4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенилбороновой кислоты (303 мг, 1,60 ммоль) и молекулярных сит 4Å в порошке (300 мг) в CH₂Cl₂ (6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Добавляли этил 3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (310 мг, 1,6 ммоль), пиридин (0,13 мл, 1,6 ммоль) и ацетат меди(II) (290 мг, 1,6 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали EtOAc (40 мл) и MeOH (40 мл). Объединенные фильтраты и промывки концентрировали в вакууме и разделяли между EtOAc (40 мл) и водой (20 мл). Органические фазы промывали водой (20 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Масляный остаток хроматографировали, в результате получали этил 1-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоксилат (440 мг, >100% выход) в форме вязкого масла, содержащего примеси исходного эфира. Смесь использовали без дополнительной очистки.

Раствор этил 1-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоксилата (440 мг, 1,29 ммоль) вливали в смесь, состоящую из ТГФ (3 мл), метанола (1 мл) и воды (1 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидроксидом лития (62 мг, 2,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 0°C и затем оставляли для нагревания до комнатной температуры на 4 ч. Добавляли воду (15 мл) и экстрагировали смесь эфиром (2×10 мл). Водную фракцию подкисляли путем добавления 1М водной HCl (2,5 мл, 2,5 ммоль) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме, в результате получали 1-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (355 мг, 88% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,35 (ушир.с, 1H), 9,40 (д, J=3,4 Гц, 1H), 8,11 (м, 2H), 7,69 (м, 2H), 7,01 (д, J=3,2 Гц, 1H), 1,32 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 313,0 (M+H⁺).

Следуя общему способу D, 1-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил) фенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (95 мг, 0,30 ммоль), соединение из примера A1 (87 мг, 0,30 ммоль) и пиридин (0,015 мл, 0,19 ммоль) объединяли с получением сырого продукта. Продукт хроматографировали на силикагеле (100% EtOAc), а затем кристаллизовали из EtOAc, в результате получали 1-(1-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил-2-фторфенил)мочевину.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,39 (с, 1H), 9,03 (ушир.с, 1H), 8,99 (ушир.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,39 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,82 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,33-7,24 (м, 4H), 6,47 (с, 1H), 3,57 (с, 3H), 1,30 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 595,2 (M+H⁺).

Пример 35.

Следуя общему способу A, Трос-карбамат пиразоламина из соединения 37 (0,2 г, 0,53 ммоль) и соединение из примера A2 (0,160 г, 0,53 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины, которую превращали в гидрохлоридную соль (140 мг, 50% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,10 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,40 (д, J=8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,54 (м, 4H), 7,43 (м, 1H), 7,27 (д, J=8 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,32 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 2,89 (м, 1H), 1,22 (м, 9H);

МС (ESI, m/z: 527,2, M+H⁺).

Пример 36.

Следуя общему способу C, соединение из поимера B14 (420 мг, 1,50 ммоль) превращали в 73% мо-

но-Трос, 2,2,2-трихлорэтил 3-трет-бутил-1-(2-метилхиолин-6-ил)-1Н-пиразол-5-илкарбамата и 16% бис-Трос, согласно анализу методом ЖХ, и использовали без дополнительной очистки в следующей реакции (667 мг).

МС (ESI) m/z : 456,5 ($M+H^+$).

Соединение из примера А1 (136 мг, 0,475 ммоль) и описанную выше смесь Трос (200 мг, 0,453 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-(2-метилхиолин-6-ил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли (22 кг, 8% выход).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,32 (с, 9H), 2,96 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 6,49 (с, 1H), 7,26-7,28 (м, 2H), 7,70 (ушир.с, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,7$, 1H), 8,31-8,35 (м, 2H), 8,42-8,44 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 9,01 (м, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,46 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 592,3 ($M+H^+$).

Пример 37.

Следуя общему способу В, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-амин (1,01 г, 5,02 ммоль) и соединение из примера А12 (0,69 г, 2,3 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (0,75 г, 62% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,99 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,75-8,66 (м, 1H), 8,42 (дд, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 4H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 3,63-3,56 (м, 3H), 2,93-2,87 (м, 4H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 527,2 ($M+H^+$).

Пример 38.

Следуя общему способу В, соединение из примера В1 (1,01 г, 4,69 ммоль) и соединение из примера А12 (1,25 г, 4,18 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (1,39 г, 62% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,00 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,75-8,67 (м, 1H), 8,42 (дд, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 4H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,63-3,56 (м, 3H), 2,92 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 541,3 ($M+H^+$).

Пример 39.

Следуя общему способу В, соединение из примера В9 (0,61 г, 0,22 ммоль), и соединение из примера А12 (0,066 г, 0,22 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(2-фторфенил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме гидрохлоридной соли (0,071 г, 62% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,33 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,35-7,21 (м, 5H), 6,67 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 2,93 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 517,3 ($M+H^+$).

Пример 40.

Следуя общему способу F, 4-бифенилил изоцианат (0,100 г, 0,512 ммоль, 1,00 экв.) и соединение из примера А3 (0,162 г, 0,512 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(4-бифенил)мочевины (0,1884 г, 72% выход) в форме твердого вещества персикового цвета, которое использовали без дополнительной обработки на следующей стадии.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,22 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,66-7,56 (м, 7H), 7,46-7,42 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 3H), 3,69 (с, 3H), 2,63 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 512,3 ($M+H^+$), 534,0 ($M+Na^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(4-бифенил)мочевину и $MeNH_2 \cdot HCl$ объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(4-бифенил)мочевины (59,9 мг) в форме бледно-желтого твердого вещества, которое затем превращали в соль HCl (56,7 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,30 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,48 (дд, 1H, $J=2,0$ и 8,0 Гц), 7,92 (с, 1H), 7,65-7,56 (м, 7H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 3H), 3,64 (ушир.с, 3H), 2,94 (ушир.с, 3H);

МС (ESI) m/z : 495,0 ($M+H^+$).

Пример 41.

Следуя общему способу D, соединение из примера В17 (0,061 г, 0,25 ммоль) и соединение из примера А37 (0,14 г, 0,51 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,077 г, 0,76 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,077 г, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(3-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в фор-

ме гидрохлоридной соли (0,063 г, 49% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,62 (ушир. с, 1H), 9,46 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 4H), 7,17-7,12 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,38 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,55-3,51 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,24 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 504,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 42.

Следуя общему способу F, соединение из примера A1 (72 мг, 0,25 ммоль) и 1-изоцианато-3-метилбензол (0,049 мл, 0,38 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-м-толилмочевины (57 мг, 52% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,01 (ушир.с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,57 (д, $J=2$, 5 Гц, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 4H), 7,22-7,14 (м, 3H), 6,81 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,29 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 419,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 43.

Следуя общему способу C, соединение из примера B18 (0,250 г, 1,78 ммоль, 1,00 экв.) в форме Тгос-карбамата и соединение из примера A3 (0,211 г, 0,665 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,180 г, 56% выход) в форме масла.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,64 (ушир.с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,62 (м, 1H), 8,35 (ушир.с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 1,32 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 483,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,180 г, 0,373 ммоль, 1,00 экв.) окисляли м-ХПБК (70,00 вес.%, 0,276 г, 1,12 ммоль, 3,00 экв.) и затем обрабатывали $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (0,319 г, 0,28 ммоль, 2,00 экв.), в результате получали 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,0346 г, 53% выход) в форме грязно-белого твердого вещества. Полученное таким способом свободное основание превращали в гидрохлорид (32,3 мг) в форме бледно-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,45 (с, 1H), 8,840 (с, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H), 8,42 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,90 (ушир.с, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 3,64 (ушир.с, 3H), 2,93 (ушир.с, 3H), 1,26 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 466,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 44.

Следуя общему способу D, соединение из примера B25 (0,1 г, 0,39 ммоль) и соединение из примера A2 (0,234 г, 0,78 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-(3-цианофенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-ил)мочевины, которую превращали в гидрохлоридную соль (52 мг, 24% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,18 (с, 1H), 9,10 (ушир.с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,34 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,90 (м, 3H), 7,73 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 4,31 (кв, $J=8$ Гц, 2H), 2,90 (м, 1H), 1,22 (м, 9H);

МС (ESI, m/z : 552,2, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 45.

Следуя общей процедуре D, бифенил-3-карбоновую кислоту (0,100 г, 0,504 ммоль, 1,00 экв.) и соединение из примера A3 (0,239 г, 0,757 ммоль, 1,50 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-бифенил)мочевины (0,110 г, 43% выход) в форме пленки.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон-d_6): δ 9,23 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,69 (дд, $J=8,0$, 2,4 Гц), 8,64 (ушир.с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,68-7,65 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 3H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,30-7,24 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 2,67 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 512,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-бифенил)мочевину (0,110 г, 0,215 ммоль, 1,00 экв.) окисляли м-ХПБК (70,00 вес.%, 0,159 г, 0,645 ммоль, 3,00 экв.), а затем обрабатывали $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (0,00870 г, 0,129 ммоль, 2,00 экв.), в результате получали 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-бифенил)мочевину (0,0227 г, 71% выход), полученную мочевину превращали в соль HCl (0,021 г) в форме грязно-белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,29 (ушир.с, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H), 8,44 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,64-7,61 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 3H), 3,64 (ушир.с, 3H), 2,93 (ушир.с, 3H);

МС (ESI) m/z : 495,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 46.

Следуя общему способу F, соединение из примера A1 (80 мг, 0,28 ммоль) и 4-хлор-3-

(трифторметил)фенил изоцианат (93 мг, 0,42 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевины (62 мг, 44% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,52 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=8, 2, 1,9$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 4H), 3,58 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 507,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 47.

6-трет-Бутил-1H-тиено[3,2-*d*][1,3]оксазин-2,4-дион (0,075 г, 0,33 ммоль, 1,0 экв., полученный согласно способу, раскрытому в WO 99/32111) и соединение из примера A12 (0,100 г, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) объединяли в ДМСО (3,3 мл) и перемешивали при нагревании при 70°C в течение 16 ч и при 110°C в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли солевым раствором и экстрагировали EtOAc (3 $\times$). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2 $\times$), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (10% EtOAc /гексаны-100% EtOAc), в результате получали 1-(5-трет-бутилтиофен-3-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,060 г, 38% выход) в форме кремообразного желтого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,18 (с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,49 (м, 1H), 8,42 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,82 (ушир.с, 1H), 7,28-7,25 (м, 2H), 7,02 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 3,639 (ушир.с, 3H), 2,93 (д, $J=4,1$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 481,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 48.

Следуя общему способу В, карбамат 1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амин (1,01 г, 3,24 ммоль) и соединение из примера A12 (0,97 г, 3,24 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (1,41 г, 79% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,16 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=8,0$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,85 (ушир.с, 1H), 7,64-7,54 (м, 5H), 7,32-7,20 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 3,60-3,57 (м, 3H), 2,89 (д, $J=4,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 49.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,041 г, 0,24 ммоль) и соединение из примера A52 (0,085 г, 0,27 ммоль) объединяли в присутствии триэтиламина (0,046 г, 0,45 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,093 г, 0,34 ммоль), в результате получали 1-(5-(2-амино-8-изопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)2-фторфенил)-3-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,068 г, 61% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,92 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 4H), 6,01 (с, 1H), 5,80-5,76 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 1,54 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 493,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 50.

Следуя общему способу D, соединение из примера B24 (0,150 г, 0,403 ммоль) и соединение из примера A2 (0,271 г, 0,906 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-(4-фторфенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-ил)мочевины, которую превращали в мезилатную соль (184 мг, 63% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,06 (ушир.с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,31 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,37 (с, 6H), 1,24 (м, 9H);

МС (ESI, m/z : 545,3, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 51.

Следуя общему способу D, соединение из примера B25 (0,150 г, 0,588 ммоль) и соединение из примера A1 (0,2 г, 0,705 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-(3-цианопенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-ил)мочевины, которую превращали в мезилатную соль (78 мг, 51% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,00 (ушир.с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,39 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,93-7,85 (м, 3H), 7,75 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8$ Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,37 (с, 6H), 1,24 (д, $J=7$ Гц, 6H);

МС (ESI, m/z : 538,3, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 52.

Следуя общему способу D, 1-(3-фторфенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,10 г, 0,403 ммоль) и соединение из примера A2 (0,241 г, 0,806 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)2-фторфенил)-3-(1-(3-фторфенил)-3-изопропил-1H-пиразол-5-ил)мочевины, которую превращали в мезилат (70 мг, 63% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,06 (ушир.с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,39 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,42 (м, 2H), 7,29 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,31 (кв, $J=7$ Гц, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,37 (с, 6H), 1,24 (м, 9H);

МС (ESI, m/z : 545,3, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 53.

К перемешиваемому раствору соединение из примера A45 (0,460 г, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,70 г, 3,2 ммоль, 2,200 экв.) в ТГФ (15 мл) при 22°C добавляла DMAP (0,040 г, 0,30 ммоль, 0,20 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали до получения остатка и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (0-35% EtOAc в гексанах), в результате получали бис-трет-бутил 3-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенилкарбамат (0,54 г, 70% выход) в форме масла, которое отверждали в высоком вакууме.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,89 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,74 (ддд, $J=1,2$, 1,6 и 8,0 Гц, 1H), 7,68 (т, $J=2$, 4 Гц, 1H), 7,48 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 (ддд, $J=1,2$, 2,0 и 8,0 Гц, 1H), 4,54 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,48 (с, 18H), 1,35 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 513,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 535,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, бис-трет-бутил 3-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенилкарбамат (0,540 г, 1,1 ммоль) в CH_2Cl_2 (11 мл), м-ХПБК (70,00 вес.%, 0,31 г, 1,3 ммоль) и 0,5M NH_3 в 1,4-диоксане (11 мл, 5,3 ммоль) объединяли с получением желаемого продукта (0,50 г, 99% выход) в форме хрупкой пленки, которую использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,66 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,65 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,65 (ушир.с, 2H), 4,42 (кв, $J=6$, 8 Гц), 1,47 (с, 18H), 1,27 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 482,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

К перемешиваемому раствору бис-трет-бутил 3-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенилкарбамата (0,500 г, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (5,00 мл) при 22°C добавляли 3M HCl (5,00 мл, 15,0 ммоль, 14,4 экв.). Через 3 дня после завершения реакции реакционную смесь концентрировали до удаления MeOH и избытка HCl. Водный остаток разбавляли MeCN/ H_2O , замораживали и лиофилизировали, в результате получали 2-амино-6-(3-аминофенил)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она гидрохлорид (0,330 г, 100% выход), который использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,79 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,52 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,64 (дт, $J=1,2$ и 8,0 Гц, 1H), 7,56 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,39 (ддд, $J=1,2$, 2,0 и 8,0 Гц, 1H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,23 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 282,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя общему способу C, Тгос-карбамат из примера B26 (0,304 г, 0,711 ммоль) и 2-амино-6-(3-аминофенил)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она гидрохлорид (0,226 г, 0,711 ммоль) объединяли с получением продукта с примесями (0,300 г) в форме желтоватого твердого вещества. Это вещество растирали в порошок с CH_2Cl_2 при 0°C. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали ледяным CH_2Cl_2 и сушили на фильтре, в результате получали желаемый продукт (0,1584, 40% выход) в форме грязно-белого твердого вещества. Твердое вещество обрабатывали MsOH, в результате получали 1-(3-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-(хинолин-6-ил)-1H-пирозол-5-ил)мочевину (0,1793 г) в форме бис-мезилата.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,19 (с, 1H), 9,15 (дд, $J=1,2$ и 4,40 Гц, 1H), 8,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,73-8,71 (м, 2H), 8,38 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8$, 8 Гц, 1H), 8,19 (дд, $J=2,0$ и 8,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=4,4$ и 8,4 Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=2$, 0 и 4,0 Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,31 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,31 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,96 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,36 (с, 6H), 1,28 (д, $J=6$, 8 Гц, 6H), 1,21 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 560,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 54.

Следуя общему способу A, соединение из примера A22 (197 мг, 0,697 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилкарбамат соединение из примера B18 (200 мг, 0,634 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины (98 мг, 34% выход) в форме гидрохлоридной соли.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,25 (с, 9H), 1,26-1,30 (д, 3H), 4,39 (кв, 2H), 6,06 (с, 1H), 7,40-7,43 (м, 2H), 7,98-8,00 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,78-8,80 (м, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 10,6 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 450,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 55.

Следуя общему способу A, Тгос-карбамат соединение из примера B18 (0,083 г, 0,26 ммоль) и соединение из примера A52 (0,082 г, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-изопропил-7-

оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (0,051 мг, 40% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,37 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,34 (дд, $J=7,6$ Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,35-7,27 (м, 4H), 6,09 (с, 1H), 5,82-5,76 (м, 1H), 1,55 (д, $J=7,2$ Гц, 6H), 1,25 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 480,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 56.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил 3-трет-бутилфенилкарбамат (0,18 г, 0,75 ммоль) и соединение из примера А12 (0,090 г, 0,30 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилфенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,057 г, 40% выход) в форме желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,07 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,42 (дд, $J=7,6$, 2,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32-7,19 (м, 4H), 7,03 (д, $J=4$, 4 Гц, 1H), 3,67 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 475,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 57.

К перемешиваемому раствору 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины из примера 43 (0,125 г, 0,251 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (2,50 мл) при 0°C добавляли унсим-диметилэтилендиамин (0,138 мл, 1,25 ммоль, 5,00 экв.). Через 1 ч после завершения реакции реакционную смесь разбавляли солевым раствором (5 мл) и выдерживали при перемешивании в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали H_2O и сушили на фильтре, в результате получали сырой желаемый продукт (76 мг) в форме бледно-розового твердого вещества. Неочищенный продукт очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (5-40% MeCN (вода/0,1% ТФА)/ H_2O (вода/0,1% ТФА)), в результате после лиофилизации получали 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (37,3 мг, 0,059 ммоль) в форме соли ТФА. Полученную соль ТФА обрабатывали смолой МП-карбонат и сертифицированной 0,1н. HCl (1,0 экв.), замораживали и лиофилизировали, в результате получали соль HCl.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,44 (с, 1H), 9,56 (ушир.с, 1H), 8,85 (ушир.с, 1H), 8,76 (ушир.с, 1H), 8,41 (дд, $J=2,0$ и 7,6 Гц, 1H), 8,01 (ушир.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 3,73 (м, 2H), 3,58 (ушир.с, 3H), 3,41 (ушир.с, 2H), 2,85 (ушир.с, 6H), 1,24 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 523,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 58.

Следуя общему способу А, соединение из примера А24 (400 мг, 1,28 ммоль) и Тгос-карбамат из примера В18 (421 мг, 1,28 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины (242 мг) в форме пленки. Пленку обрабатывали метансульфоновой кислотой (47 мг, 0,492 ммоль) и выделяли в форме соли метансульфоновой кислоты (248 мг, 87% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,20-1,28 (м, 3H), 1,22 (с, 9H), 2,28 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 4,15-4,18 (кв, 2H), 6,04 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 7,31-7,33 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 8,37-8,39 (м, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 10,3 (с, 1H), отсутствие кислотного протона;

МС (ESI) m/z : 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 59.

Следуя общему способу А, соединение из примера А14 (54 мг, 0,18 ммоль) и Тгос-карбамат из примера В18 (57 мг, 0,18 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)мочевины (45 мг, 54% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,30 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,90 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,19 (д, $J=12,2$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,24 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 466,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 60.

Следуя общему способу А, соединение из примера А1 (54 мг, 0,18 ммоль) и Тгос-карбамат из примера В18 (57 мг, 0,18 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) мочевины.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,37 (с, 1H), 8,77 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,42 (дд, $J=8,0$, 2,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,38-7,28 (м, 4H), 6,09 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 1,27 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 452,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 61.

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, соединение из примера А3 (1,00 г, 3,16 ммоль) и диметилэтилендиамин (асим., 1,74 мл, 15,8 ммоль) объединяли с получением 6-(3-амино-4-фторфенил)-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7 (8H)-она (0,8640 г, 77% выход) в форме темно-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной обработки в сле-

дующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,62 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,71 (ушир.т, 1H), 7,10 (дд, $J=2,0$ и $9,2$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,4$ и $11,2$ Гц, 1H), 6,76 (ддд, $J=2,0$, $4,40$ и $8,40$ Гц, 1H), 5,14 (ушир.с, 2H), 3,58 (ушир.с, 3H), 3,47 (кв, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,47 (ушир.м, 2H), 2,20 (с, 6H);

МС (ESI) m/z : 357,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя общему способу F, 6-(3-амино-4-фторфенил)-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,1000 г, 0,281 ммоль, 1,00 экв.) и α,α,α -трифтор- m -толил изотиоцианат (0,0589 мл, 0,421 ммоль, 1,50 экв.) объединяли с получением сырого продукта. Сырой остаток очищали путем обращенно-фазовой хроматографии и выделяли в форме гидрохлорида 1-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил) фенил) мочевины (63 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,62 (ушир.с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (ушир.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 2H), 7,33-7,25 (м, 3H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,62 (ушир.с, 3H), 3,32 (ушир.с, 2H), 2,83 (ушир.с, 6H);

МС (ESI) m/z : 544,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 62.

Следуя общей процедуре A, соединение из примера B3 (0,3000 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и 6-(3-амино-4-фторфенил)-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он из примера 61 (0,0796 г, 0,223 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением сырого целевого продукта. Неочищенный продукт очищали путем обращенно-фазовой хроматографии, в результате после лиофилизации получали соль ТФА (34,2 мг). Полученную соль ТФА превращали в гидрохлорид желаемого продукта, 1-(1-(3-(2-амино-2-оксоэтил)фенил)-3-трет-бутил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (30 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,87 (ушир.с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,77 (ушир.с, 1H), 8,45 (м, 1H), 8,05 (ушир.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,55 (ушир.с, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,39-7,25 (м, 4H), 6,94 (ушир.с, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,76 (ушир.м, 2H), 3,66 (ушир.с, 3H), 3,48 (с, 2H), 3,34 (ушир.м, 2H), 2,85 (ушир.с, 6H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 655,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 63.

Следуя общему способу C, соединение из примера B27 (400 мг, 1,7 ммоль) превращали в бис (2,2,2-трихлорэтил)карбамат 1-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амин (435 мг, 43% выход).

МС (ESI) m/z : 592,7/594,8 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Раствор бис(2,2,2-трихлорэтил)карбамата 1-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-амин (433 мг, 0,7 ммоль) и трихлорэтанола (1 мл, 10 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (9 мг, 0,07 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Хроматография давала 2,2,2-трихлорэтил 1-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-илкарбамат (270 мг, 89% выход) в форме белой пленки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,56 (ушир.с, 1H), 8,61 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=8,3$, $2,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 4,89 (с, 2H), 2,56 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 417,0/419,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя общему способу A, соединение из примера A1 (69 мг, 0,24 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтил 1-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-илкарбамат (98 мг, 0,23 ммоль) объединяли с получением желаемого продукта с примесями. Остаток хроматографировали и растирали в порошок с кипящим CH_2Cl_2 , в результате получали 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-(6-метилпиридин-3-ил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевину (35 мг, 27% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,21 (ушир.с, 1H), 9,02 (м, 1H), 8,70 (д, $J=2$, 4 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,37 (дд, $J=8,0$, $1,2$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=8,0$, $2,6$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 4H), 6,89 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,58 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 554,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 64.

Следуя общему способу A, 1-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины гидрохлорид (210 мг, 45% выход) получали из Тгос-карбамат из примера B20 (0,300 г, 0,995 ммоль, 1,00 экв.) и 6-(3-амино-4-фторфенил)-2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она из примера 61 (0,355 г, 0,995 ммоль, 1,00 экв.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,40 (с, 1H), 9,43 (ушир.с, 1H), 8,82 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,75 (ушир.с, 1H), 8,39 (дд, $J=2,0$ и $7,6$ Гц, 1H), 7,99 (ушир.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 3,73

(ушир.м, 2Н), 3,63 (ушир.с, 3Н), 3,32 (ушир.м, 2Н), 2,89 (с, J=6, 8 Гц, 1Н), 2,85 (ушир.с, 6Н), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 6Н);

МС (ESI) m/z: 509,2 (M+H⁺).

Пример 65.

Следуя модифицированному общему способу В, карбамат из примера В19 (0,3 г, 1,36 ммоль) и соединение из примера А3 (0,43 г, 1,36 ммоль) в присутствии 1-метил пирролидина (каталитическое количество) нагревали при 120°C в течение 1,5 ч под действием микроволнового излучения, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,3 г, 47% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,95 (с, 1Н), 8,72 (ушир.с, 1Н), 8,54 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,48-8,46 (м, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 7,29-7,26 (м, 2Н), 3,66 (с, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 1,47 (с, 9Н);

(ESI) m/z: 482,2 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,3 г, 0,63 ммоль) и метиламин (1,3 мл, 1М раствор, 1,3 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,135 г, 66% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,73-8,70 (м, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,41-8,39 (м, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,81 (ушир.с, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 7,24-7,22 (м, 2Н), 3,61-3,57 (м, 3Н), 2,90 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 1,46 (с, 9Н);

(ESI) m/z: 465,2 (M+H⁺).

Пример 66.

Следуя общему способу В, карбамат В2 (0,045 г, 0,19 ммоль) и соединение из примера А14 (0,057 г, 0,19 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-2-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (0,076 г, 84% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,85 (с, 1Н), 8,71 (м, 1Н), 8,60 (с, 1Н), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,28 (с, 2Н), 7,14 (д, J=12,4 Гц, 1Н), 6,04 (с, 1Н), 3,58 (с, 3Н), 3,54 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 1,16 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z: 479,2 (M+H⁺).

Пример 67.

Следуя общему способу F, соединение из примера А3 (500 мг, 1,58 ммоль) и 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (311 мг, 1,66 ммоль) объединяли в присутствии пиридина (500 мг, 6,32 ммоль), в результате получали 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (440 мг, 55% выход).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,60 (с, 3Н), 3,65 (с, 3Н), 7,29-7,34 (м, 3Н), 7,50-7,51 (м, 2Н), 8,04-8,08 (м, 2Н), 8,43-8,46 (м, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,95 (с, 1Н), 9,42 (с, 1Н);

МС (ESI) m/z: 504,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (436 мг, 0,866 ммоль) и 2,00н. метиламин в ТГФ (1,93 мл, 3,85 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (141 мг, 75% выход).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,89 (с, 3Н), 3,53-3,61 (м, 3Н), 7,24-7,31 (м, 3Н), 7,49-7,51 (м, 2Н), 7,65-7,75 (ушир.м, 1Н), 7,79 (м, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 8,37-8,39 (м, 1Н), 8,65-8,73 (м, 2Н), 9,40 (с, 1Н);

МС (ESI) m/z: 487,0 (M+H⁺).

Пример 68.

Следуя общему способу С, 2,2,2-трихлорэтил-(2-фенил)фенилкарбамат (0,10 г, 0,29 ммоль) и соединение из примера А38 (87 мг, 0,29 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фенил)фенилмочевины. Продукт обрабатывали MsOH, в результате чего получали 1-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фенил)фенилмочевины мезилат (33 мг, 19% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,90 (м, 1Н), 8,48 (с, 1Н), 8,41 (м, 1Н), 8,18 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,84 (м, 1Н), 7,1-7,5 (м, 11Н), 6,29 (ушир.с, 1Н), 2,89 (ушир.с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,05 (с, 3Н);

МС (ESI) m/z: 494,3 (M+H⁺).

Пример 69.

Следуя общему способу В, карбамат из примера В1 (0,081 г, 0,27 ммоль) и соединение из примера А38 (0,081 г, 0,27 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме соли метансульфоновой кислоты (0,105 г, 72% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,00 (с, 1Н), 8,87 (с, 1Н), 8,52 (с, 1Н), 8,40 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,55-7,48 (м, 4Н), 7,43-7,39 (м, 1Н), 7,27-7,25 (м, 2Н), 6,40 (ушир.с, 1Н), 6,38 (с, 1Н), 3,53 (с, 3Н), 2,98

(с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,25 (с, 9H);
 МС (ESI) m/z: 540,3 (M+H⁺).
 Пример 70.

Следуя общему способу В, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-амин (0,081 г, 0,28 ммоль) и соединение из примера А38 (0,085 г, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме соли метансульфоновой кислоты (0,095 г, 64% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,00 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 4H), 7,43-7,40 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 6,40 (ушир.с, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,90-2,83 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 526,2 (M+H⁺).

Пример 71.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил 3-трет-бутилфенилкарбамат (0,18 г, 0,75 ммоль) и соединение из примера А38 (0,090 г, 0,30 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилфенил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (0,103 г, 72% выход) в форме светло-желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,05 (с, 1H), 8,50 (д, J=2, 0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,40 (дд, J=6,8, 2,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,44 (т, J=2, 0 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 3H), 7,20 (т, J=8, 0 Гц, 1H), 7,03-7,00 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,86 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,26 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 474,2 (M+H⁺).

Пример 72.

Следуя общему способу А, Тгос-карбамат из примера В20 (0,250 г, 0,83 ммоль) и соединение из примера А12 (0,248 г, 0,83 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (180 мг, 48% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,33 (с, 1H), 8,75 (ушир.с, 1H), 8,64 (ушир.с, 1H), 8,38 (ушир.д, J=8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80 (ушир.с, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 3,61 (ушир.с, 3H), 2,89 (ушир.с, 3H), 1,23 (с, 6H);

МС (ESI, m/z: 452,2 M+H⁺).

Пример 73.

Следуя общему способу А, Тгос-карбамат из примера В18 (0,170 г, 0,54 ммоль) и соединение из примера А38 (0,160 г, 0,54 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (81 мг, 32% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,43 (с, 1H), 3,38 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,35-7,23 (м, 2H), 7,03 (м, 1H), 6,15 (ушир.с, 1H), 6,06 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,85 (д, J=5 Гц, 3H), 1,22 (с, 9H);

МС (ESI, m/z: 465,2 M+H⁺).

Пример 74.

Следуя общему способу В, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-амин (0,100 г, 0,35 ммоль) и соединение из примера А4 (0,110 г, 0,35 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (130 мг, 68% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,95 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,66 (ушир.с, 1H), 8,38 (ушир.д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (ушир.с, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,40 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,34 (ушир.с, 1H), 4,40 (ушир.с, 2H), 2,85 (м, 4H), 1,22 (м, 9H);

МС (ESI, m/z: 541,3 M+H⁺).

Пример 75.

Следуя общему способу F, 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (0,125 г, 0,668 ммоль) и соединение из примера А2 (0,2 г, 0,668 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(5-(2-амино-8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (188 мг, 58% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,46 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,70 (ушир.д, J=8 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,35 (м, 5H), 4,37 (кв, J=6 Гц, 2H), 1,25 (т, J=6 Гц, 3H);

МС (ESI, m/z: 487,2, M+H⁺).

Пример 76.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил 3-трет-бутилфенилкарбамат (0,100 г, 0,43 ммоль) и соединение из примера А4 (0,134 г, 0,43 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилфенил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины (50 мг, 24% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (ушир.д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 3H), 7,07 (ушир.д, J=8 Гц, 1H),

4,37 (ушир.с, 2H), 2,89 (д, J=5 Гц, 3H), 1,25 (с, 12H);

МС (ESI, m/z: 489,2, M+H⁺).

Пример 77.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат из примера В21 (0,100 г, 0,25 ммоль) и соединение из примера А4 (0,078 г, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (98 мг, 70% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,16 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,35 (ушир.д, J=8,0 Гц 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H), 7,63-7,50 (м, 5H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,87 (ушир.с, 1H), 4,33 (ушир.с, 2H), 3,54 (с, 3H), 2,88 (д, J=5 Гц, 3H);

МС (ESI, m/z: 567,3, M+H⁺).

Пример 78.

Следуя общему способу D, соединение из примера В16 (0,050 г, 0,25 ммоль) и соединение из примера А12 (0,099 г, 0,33 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (33 мг, 26% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 8,83 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (дд, J=2,0 и 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 3,93 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,89 (ушир.д, J=4,0 Гц, 3H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,18 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 493,2 (M+H⁺).

Пример 79.

Следуя общему способу F, соединение из примера А3 (150 мг, 0,474 ммоль) и 1-хлор-4-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (110 мг, 0,498 ммоль) объединяли в присутствии пиридина (150 мг, 1,90 ммоль), в результате получали 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,055 г, 22% выход).

МС (ESI) m/z: 538,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (55 мг, 0,100 ммоль) и 2,00н. метиламин в ТГФ (4,00 мл, 8,0 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (36 мг, 67% выход).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,90 (с, 3H), 3,53-3,61 (м, 3H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,58-7,59 (м, 2H), 7,60-7,75 (ушир.м, 1H), 7,88 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,33-8,35 (м, 1H), 8,64-8,77 (м, 2H), 9,49 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 521,0 (M+H⁺).

Пример 80.

Следуя процедуре, описанной в примере 57, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 43 (0,150 г, 0,311 ммоль, 1,00 экв.) и L-аланинол (48,4 мкл, 0,622 ммоль, 2,00 экв.) объединяли с получением (S)-1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(1-гидроксипропан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (72 мг, 46% выход) в форме грязно-белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,39 (дд, J=2,4 и 8,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 6,06 (с, 1H), 4,70 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,09 (ушир.с, 1H), 3,58-3,49 (м, 4H), 3,35 (ушир.с, 1H), 1,23 (с, 9H), 1,17-1,15 (м, 3H);

МС (ESI) m/z: 510,2 (M+H⁺).

Пример 81.

Следуя общему способу В, карбамат из примера В21 (0,071 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера А38 (0,068 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме соли метансульфоновой кислоты (0,076 г, 60% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,18 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 6H), 7,29-7,26 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,35 (ушир.с, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,91 (с, 3H), 2,27 (с, 3H); (ESI) m/z: 552,2 (M+H⁺).

Пример 82.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,051 г, 0,28 ммоль) и соединение из примера А38 (0,1 г, 0,34 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме соли метансульфоновой кислоты (0,089 г, 67% выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,94 (с, 1H), 8,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 6,42 (ушир.с, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 1,18 (с, 9H);

(ESI) m/z : 478,3 ($M+H^+$).

Пример 83.

Следуя общему способу С, карбамат из примера В20 (2,70 г, 21,4 ммоль, 1,00 экв.) и соединение из примера А3 (0,525 г, 1,66 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (0,344 г, 44% выход) в форме бледно-желтой пленки.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,35 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,79 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,44 (дд, $J=2,00$ и 8,0 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,89 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 469,0 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевину (0,150 г, 0,322 ммоль, 1,00 экв.) окисляли и использовали в реакции с L-аланинолом (41,4 мкл, 0,533 ммоль, 2,00 экв.), в результате получали (S)-1-(2-фтор-5-(2-(1-гидроксипропан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевину (67 мг, 51% выход) в форме грязно-белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,39 (дд, $J=2,4$ и 8,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 6,06 (с, 1H), 4,70 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,09 (ушир.с, 1H), 3,58-3,49 (м, 4H), 3,35 (ушир.с, 1H), 2,89 (м, 1H), 1,23 (с, 9H), 1,17-1,15 (м, 9H);

МС (ESI) m/z : 496,3 ($M+H^+$).

Пример 84.

Объединяли пивалонитрил (2,75 г, 33,1 ммоль), воду (20 мл), диоксан (20 мл), гидрат гидросульфида натрия (14,7 г, 198 ммоль) и гидрохлорид диэтиэтиламина (21,8 г, 198 ммоль) и смесь перемешивали при 55°C в течение 48 ч. Добавляли воду (150 мл) и EtOAc (60 мл), органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (1×60 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме, в результате получали 2,2-диметилпропантiaoамид в форме грязно-белого твердого вещества (3,00 г, 89% выход).

Этил 3-бром-2-оксопропаноат (1,95 г, 10 ммоль) и 2,2-диметилпропантiaoамид (1,17 г, 10 ммоль) объединяли в этаноле (20 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляли, к остатку добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$, продукт экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме; очистка путем хроматографии на силикагеле давала этил 2-трет-бутилтиазол-5-карбоксилат (1,16 г, 55%) в форме бесцветной жидкости (1,16 г, 55% выход).

МС (ESI) m/z : 214,0 ($M+H^+$).

К раствору этил 2-трет-бутилтиазол-5-карбоксилата (1,16 г, 5,44 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли гидроксид лития (0,45 г, 10,9 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Растворители удалили в вакууме, густую жидкость разбавляли водой (5 мл) и подкисляли 2М раствором HCl до pH 4-5. Продукт осаждался, смесь фильтровали, промывали водой (2×5 мл) и сушили, в результате получали 2-трет-бутилтиазол-5-карбоновую кислоту в форме белого твердого вещества (0,55 г, 55% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,32 (с, 1H), 1,39 (с, 9H); МС (ESI) m/z : 186,0 ($M+H^+$).

К раствору 2-трет-бутилтиазол-5-карбоновой кислоты (0,46 г, 2,52 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,76 г, 7,55 ммоль), дифенилфосфорилазид (1,04 г, 3,77 ммоль) и трихлорпентанол (1,13 г, 7,55 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме, очистка путем хроматографии на силикагеле давала 2,2,2-трихлорэтил 2-трет-бутилтиазол-5-илкарбамат в форме пастообразной массы (0,55 г, 66% выход).

1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,44 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 1,38 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 333,0 ($M+H^+$).

Следуя общему способу С, 2,2,2-трихлорэтил 2-трет-бутилтиазол-5-илкарбамат (0,081 г, 0,24 ммоль) и соединение из примера А12 (0,73 г, 0,24 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутилтиазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (0,025 г, 21% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,88 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,44 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,89 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,35 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 482,2 ($M+H^+$).

Пример 85.

Следуя общему способу В, карбамат из примера В22 (0,10 г, 0,40 ммоль) и соединение из примера А4 (0,10 г, 0,32 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-

ил)мочевины (0,12 г, 61% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 9,27 (с, 1H), 8,94 (ушир.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,36 (дд, $J=2,0$, 8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (м, 1H), 7,2-7,4 (м, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,35 (кв, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,88 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,23 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 505,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 86.

Следуя общему способу В, карбамат В15 (0,05 г, 0,21 ммоль) и соединение из примера А12 (0,063 г, 0,21 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины (55 мг, 55% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 11,0 (с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,33 (дд, $J=1,6$ и 6,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,2-7,4 (м, 2H), 6,52 (с, 1H), 3,61 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.д, $J=4$, 8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 478,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 87.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-илкарбамат (0,12 г, 0,51 ммоль) и соединение из примера А24 (0,16 г, 0,51 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины в форме мезилата (130 мг, 47% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,98 (с, 1H), 8,87 (ушир.с, 1H), 8,57 (дд, $J=2,0$, и 8,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,2-7,4 (м, 2H), 6,55 (ушир.с, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,18 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,96 (ушир.с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,22 (т, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,18 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 492,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 88.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил 3-трет-бутилфенилкарбамат (0,545 г, 2,34 ммоль) и соединение из примера А3 (0,592 г, 1,87 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилфенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,574 г, 62% выход) в форме светло-желтого твердого вещества.

МС (ESI) m/z : 475,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(3-трет-бутилфенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-1-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,200 г, 0,407 ммоль) и N,N -диметилэтилендиамин (0,181 мл, 1,65 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилфенил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины (0,150 г, 86% выход) в форме светло-желтого твердого вещества. Полученную мочевину превращали в соответствующую соль HCl путем реакции с HCl (4,0М HCl в диоксане, 1,0 экв.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,28 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,64 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,28-7,24 (м, 3H), 7,18 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,99 (тт, $J=7,6$, 0,8 Гц, 1H), 3,74 (ушир, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,30 (ушир, 2H), 2,81 (д, $J=4,8$ Гц, 6H), 1,25 (с, 9H);

МС (ESE) m/z : 532,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 89.

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, L-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 67 (55 мг, 0,100 ммоль) и 2-амино-1-пропанол (249 мг, 3,31 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(2-(1-гидроксипропан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (489 мг, 22% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,15 (с, 3H), 3,37-3,56 (м, 4H), 3,90-4,15 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 7,22-7,55 (м, 6H), 7,84 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,36-8,38 (м, 1H), 8,63 (ушир.с, 2H), 9,38 (с, 1H), отсутствует ОН;

МС (ESI) m/z : 531,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 90.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат из примера В23 (150 мг, 0,421 ммоль) и соединение из примера А12 (132 мг, 0,442 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (13 мг, 6% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,18 (с, 9H), 1,31 (д, $J=6,5$, 6H), 2,89 (с, 3H), 3,50-3,61 (м, 3H), 4,33 (геп, $J=6,3$, 1H), 6,03 (с, 1H), 7,24-7,26 (м, 2H), 7,65-7,84 (м, 2H), 8,37-8,39 (м, 1H), 8,62-8,76 (м, 3H);

МС (ESI) m/z : 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 91.

Следуя общему способу D, соединение из примера В16 (0,060 г, 0,31 ммоль) и соединение из примера А4 (0,096 г, 0,31 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-этил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины (57 мг, 37% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 8,82 (с, 1H), 8,78 (м, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,39 (дд, J=2, 0 и 8,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,78 (м, 1H), 7,27 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,30 (м, 2H), 3,93 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,89 (ушир.д, J=4,0 Гц, 3H), 1,25 (м, 6H), 1,19 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 507,2 (M+H⁺).

Пример 92.

Следуя общему способу F, соединение из примера A38 (88 мг, 0,29 ммоль) и 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (63 мг, 0,34 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (123 мг, 87% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,40 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,37 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,51 (м, 2H), 7,32-7,22 (м, 3H), 7,03 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,85 (д, J=5,0 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 486,2 (M+H⁺).

Пример 93.

Следуя общей процедуре B, соединение из примера B11 (0,125 г, 0,362 ммоль) и соединение из примера A12 (0,104 г, 0,347 ммоль) объединяли с получением сырой 1-(3-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-метилпропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины. К указанному фильтрату добавляли TBAF (тетра-н-бутиламмония фторид 1,0М в ТГФ, 1,0 мл, 1,0 ммоль) и перемешивали смесь при 30°C в течение 2 дней. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток гасили H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили (MgSO₄), концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии, в результате получали 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевину (0,096 г, 52% выход) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,98 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,655 (с, 1H), 8,40 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,82 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 4H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,59 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,54 (с, 1H), 3,41 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,19 (с, 6H);

МС (ESI) m/z: 557,3 (M+H⁺).

Пример 94.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,041 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера A49 (0,081 г, 0,25 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,07 г, 0,68 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,12 г, 0,45 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,86 г, 75% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,91 (с, 1H), 8,81 (д, J=2, 4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36-8,34 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,77-5,74 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,88 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,58-1,51 (м, 6H), 1,18 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 507,2 (M+H⁺).

Пример 95.

Следуя общему способу D, 4-метилпиримидин-5-карбоновую кислоту (300 мг, 2,17 ммоль) и соединение из примера A3 (687 мг, 2,17 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(4-метилпиримидин-5-ил)мочевины (305 мг, 31% выход).

МС (ESI) m/z: 452,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(4-метилпиримидин-5-ил)мочевину (300 мг, 0,664 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (2,3 мл, 4,53 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(4-метилпиримидин-5-ил)мочевины (75 мг, 38% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,45 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 3,50-3,57 (м, 3H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,67-7,79 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,39-8,42 (м, 1H), 8,60 (с, 3H), 8,68 (с, 2H), 9,13 (м, 1H);

МС (ESI) m/z: 435,2 (M+H⁺).

Пример 96.

Следуя общему способу A, TROC-карбамат из примера B18 (0,5 г, 1,58 ммоль) и соединение из примера A10 (0,523 г, 1,58 ммоль) объединяли, в результате получали 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (440 мг, 56% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,5 (ушир.с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,70 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, J=9 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,20 (д, J=12 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 497,2 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (1,70 г, 3,426 ммоль) и метиламин (2 мл, 4 ммоль, 2,0М в ТГФ) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (92 мг, 42% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,28 (ушир.с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,89 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,82 (ушир.с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,17 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 480,2 ($M+H^+$).

Пример 97.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат из примера В21 (0,2 г, 0,5 ммоль) и соединение из примера А39 (0,156 г, 0,5 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)мочевины (210 мг, 75% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,12 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,90 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,6 (м, 6H), 7,13 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI, m/z : 567,3, $M+H^+$).

Пример 98.

Следуя модифицированному общему способу В, карбамат из примера В21 (0,071 г, 0,23 ммоль) и соединение из примера А38 (0,068 г, 0,23) нагревали при 130°C в течение 1 ч под действием микроволнового излучения, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевину в форме соли метансульфоновой кислоты (0,048 г, 45% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,72 (с, 1H), 8,54 (ушир.с, 2H), 8,41 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 6,42 (ушир.с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (с, 9H);

(ESI) m/z : 464,2 ($M+H^+$).

Пример 99.

Следуя общему способу А, карбамат из примера В1 (0,45 г, 1,5 ммоль) и соединение из примера А10 (0,4 г, 1,21 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,25 г, 36% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 4H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,15 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,22 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 482,2 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,25, 0,43 ммоль), м-ХПБК (0,081 г, 0,47 ммоль) и 2М метиламин в ТГФ (1 мл) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,17 г, 72% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,90 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 4H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,11 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,90 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 555,2 ($M+H^+$).

Пример 100.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 (0,15 г, 0,64 ммоль) и соединение из примера А39 (0,20 г, 0,64 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (0,19 г, 60% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, основной ротомер): δ 11,0 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,81 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,09 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 492,3 ($M+H^+$).

Пример 101. Следуя общему способу F, 1-хлор-4-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (0,16 г, 0,55 ммоль) и соединение из примера А39 (0,113 г, 0,51 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (150 мг, 55% выход).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,44 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,1 (д, $J=2,5$ Гц), 7,87 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,67

(с, 1H), 7,59 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=12 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,90 (д, J=5 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI, m/z: 535,0, M+H⁺).

Пример 102.

Следуя общей процедуре C, TROC-карбамат из примера B18 (0,212 г, 0,672 ммоль, 1,00 экв.) и соединение из примера A26 (0,2100 г, 0,672 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением сырого желаемого продукта. Продукт очищали путем обращенно-фазовой хроматографии 5-42% MeCN (вес/0,1% ТФА)/H₂O (вес/0,1% ТФА), в результате чего получали соль ТФА. Полученную соль ТФА обрабатывали смолой МП-карбонат, в результате чего получали свободное основание, а затем - 2 вес.% MsOH/ТГФ и получали 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевину (60 мг, 16% выход) в форме соли MsOH.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,00 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,20 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,96 (ушир.с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 479,2 (M+H⁺).

Пример 103.

Следуя общей процедуре D, 3-(трет-бутил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (0,111 г, 0,611 ммоль, 1,00 экв.) и соединение из примера A26 (0,210 г, 0,672 ммоль, 1,10 экв.) объединяли с получением желаемого продукта. Свободное основание суспендировали в ТГФ и обрабатывали раствором 2% MsOH/ТГФ (1,44 г, 1,00 экв.) и густую суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали ТГФ и EtOAc и сушили в высоком вакууме, в результате получали 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевину (150 мг, 42% выход) в форме соли MsOH.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,93 (с, 1H), 8,79 (ушир.с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц), 7,80 (с, 1H), 7,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,17 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 492,3 (M+H⁺).

Пример 104.

Следуя общему способу B, карбамат из примера B2 (0,171 г, 0,720 ммоль) и соединение из примера A39 (0,150 г, 0,48 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,105 г, 44% выход) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 3,87 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,14 (д, J=12,4, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,59-3,57 (м, 6H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,16 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 493,2 (M+H⁺).

Пример 105.

Используя модифицированный способ B, карбамат из примера B19 (0,061 г, 0,27 ммоль) и 6-(3-амино-4-фторфенил)-8-изопропил-2-(метилтио)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он из примера A59 (0,094 г, 0,27 ммоль) в ТГФ перемешивали при 130°C в течение 1 ч под действием микроволнового излучения. Растворители удаляли и неочищенный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме грязно-белого твердого вещества (68 мг, 49% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ацетон-d₆): δ 8,89 (с, 1H), 8,58 (дд, J=8,0 Гц, 2,4 Гц, 1H), 8,21 (ушир.с, 1H), 7,99 (ушир.с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,17 (дд, J=11,2 Гц, 8,4 Гц, 1H), 5,94-5,89 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,54 (м, 9H);

МС (ESI) m/z: 507,2 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,065 г, 0,13 ммоль) и 2M метиламин в ТГФ (1 мл) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (39 мг, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,22-7,20 (м, 2H), 5,77-5,74 (м, 1H), 2,89 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,59-1,55 (м, 6H), 1,46 (м, 9H);

МС (ESI) m/z: 493,2 (M+H⁺).

Пример 106.

Следуя общему способу D, 6-фенилпиримидин-4-карбоновую кислоту (250 мг, 1,25 ммоль) и соединение из примера A3 объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-

дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(6-фенилпиримидин-4-ил)мочевины (265 мг, 41% выход), которую использовали без очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,59 (с, 3H), 3,66 (с, 3H), 7,36-7,38 (м, 2H), 7,53-7,55 (м, 3H), 8,03-8,12 (м, 4H), 8,50-8,52 (м, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 10,2 (ушир.с, 2H);

МС (ESI) m/z: 514,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(6-фенилпиримидин-4-ил)мочевину (265 мг, 0,516 ммоль) и 2,00н. метиламин в ТГФ (3,87 мл, 7,73 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(6-фенилпиримидин-4-ил)мочевины (139 мг, 54% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 2,89 (м, 3H), 3,54-3,62 (м, 3H), 7,29-7,35 (м, 2H), 7,53-7,55 (м, 3H), 7,70-7,82 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 8,44-8,46 (с, 1H), 8,60-8,75 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 10,1 (ушир.с, 1H), 10,2 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 497,2 (M+H⁺).

Пример 107.

К раствору 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины из примера 65 (0,1 г, 0,2 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли N1,N1-диметилэтан-1,2-диамин (0,054 г, 0,61 ммоль) и раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали путем обращенно-фазовой хроматографии, и в результате получали продукт в форме соли ТФА. Полученную таким способом соль ТФА (0,2 г) суспендировали в ТГФ (5 мл), добавляли смоле МП-карбонат (0,2 г), суспензию встряхивали на орбитальном шейкере в течение нескольких часов. Раствор отделяли концентрировали, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину в форме гидрохлоридной соли (45 мг, 42% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,70-8,69 (м, 2H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,38-8,36 (м, 1H), 7,95-7,93 (ушир.с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,21-7,18 (м, 2H), 3,67-3,52 (м, 7H), 2,79 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,42 (с, 9H);

(ESI) m/z: 522,2 (M+H⁺).

Пример 108.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 (0,060 г, 0,25 ммоль) и соединение из примера А30 (0,083 г, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (0,060 г, 47% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,0 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,99 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 6,45 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,14 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 2,85 (д, J=4,8 Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 505,2 (M+H⁺).

Пример 109.

Следуя модифицированному общему способу В, карбамат из примера В19 (0,17 г, 0,76 ммоль), соединение из примера А10 (0,25 г, 0,76 ммоль) и N-метилпирролидин (каталитическое количество) перемешивали при 120°C в ТГФ в течение 1 ч под действием микроволнового излучения. Растворители удаляли, сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме грязно-белого твердого вещества (0,192 г, 51% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,90 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,45 (с, 9H);

(ESI) m/z: 496,3 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,192 г, 0,39 ммоль) и 2М метиламин в ТГФ (1 мл, 5 экв.) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (0,174 г, 94% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,59-3,51 (м, 3H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H);

(ESI) m/z: 479,2 (M+H⁺).

Пример 110.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 и соединение из примера А30 (0,083 г, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (60 мг, 47% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,0 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,80 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,99 (кв, J=5,2 Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,13 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 2,85 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 505,2 (M+H⁺).

Пример 111.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 102, соединение из примера А34 (1,61 г, 4,85 ммоль) превращали в 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (1,16 г, 73% выход для двух стадий).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,36 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,94-6,92 (ушир.м, 1H), 6,83 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,87 (ушир.с, 2H), 4,12 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,84 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,185 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 327,2 (M+H).

Следуя общей процедуре С, ТРОС-карбамат соединения В18 (0,212 г, 0,672 ммоль, 1,00 экв.) и 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-этил-7-(метиламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,210 г, 0,672 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с образованием желаемого продукта, который затем обрабатывали MsOH, в результате чего получали 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (96 мг, 24% выход) в форме мезилата.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,31 (с, 1H), 8,70 (ушир.с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,526 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,16 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,23-1,19 (м, 12H);

МС (ESI) m/z: 493,2 (M+H).

Пример 112.

Следуя общему способу D, соединение из примера В17 (0,061 г, 0,25 ммоль) и соединение из примера А39 (0,088 г, 0,28 ммоль) объединяли в присутствии триэтиламина (0,077 г, 0,76 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,11 г, 0,38 ммоль), в результате получали 1-(3-трет-бутил-1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме гидрохлоридной соли (70 мг, 50% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,50 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,82-7,80 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,15 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,31 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,51-3,46 (м, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,19 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 550,2 (M+H⁺).

Пример 113.

Следуя модифицированному общему способу G, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (60 мг, 0,27 ммоль), соединение из примера А39 (84 мг, 0,27 ммоль) и N-метилпирролидин (2,3 мг, 0,027 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл) и нагревали до 60°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали ацетонитрилом и сушили в вакууме, в результате получали 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (53 мг, 41% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,78 (с, 1H), 8,74 (ушир.с, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,16 (д, J=12,3 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,59-3,52 (м, 3H), 2,90 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,25 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 480,2 (M+H⁺).

Пример 114.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 (0,065 г, 0,28 ммоль) и соединение из примера А10 (0,091 г, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевину (0,090 г, 64% выход).

МС (ESI) m/z: 509,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевину (0,090 г, 0,18 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,052 г, 0,21 ммоль), а затем N,N-диметилэтилендиамин (0,039 г, 0,44 ммоль), в результате получали 1-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевину (0,071 г, 73% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 8,69 (ушир.с, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,17 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,58 (ушир.с, 3H), 3,48 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 2,53 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 523,2 (M+H⁺).

Пример 115.

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-1-оксо-1,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из

примера 109 (0,081 г, 0,16 ммоль) и (R)-1-фенилэтиламин (0,058 г, 0,48 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали (R)-1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-7-оксо-2-(1-фенилэтиламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,048 г, 53% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,62 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,48 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,39 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, $J=8$, 0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,18 (т, $J=7$, 2 Гц, 1H), 7,08 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 5,12 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,54-3,46 (м, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

(ESI) m/z : 569,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 116.

К раствору 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,075 г, 0,15 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли, N^1 -диметилэтан-1,2-диамин (0,04 г, 0,44 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме, сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метил-фенил)мочевину в форме гидрохлоридной соли (0,058, 74% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,61 (ушир.с, 1H), 8,67-8,64 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,07 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,57 (с, 3H), 3,28-3,26 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,40 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 536,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 117.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,10 г, 0,45 ммоль) и соединен- ле из примера А12 (0,13 г, 0,45 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (36 мг, 17% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , основной ротомер): δ 9,84 (с, 1H), 8,81 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,2-7,4 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,61 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.д, $J=4,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 466,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 118.

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,075 г, 0,15 ммоль) и (S)-1-фенилэтанамин (0,053 г, 0,44 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали (S)-1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-7-оксо-2-(1-фенилэтиламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,048 г, 58% выход).

^1H ЯМР (403 МГц, DMCO-d_6) δ 8,62 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,48 (д, $J=8$, 0 Гц, 1H), 8,39 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, $J=8$, 4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,31-7,27 (м, 2H), 7,18 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 5,12 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

(ESI) m/z : 569,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 119.

Следуя общему способу С, 5-(трифторметил)пиридин-3-амин (250 мг, 1,54 ммоль) и соединение из примера А12 (295 мг, 0,984 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевину (15 мг, 2,3% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2,89 (с, 3H), 3,54-3,61 (м, 3H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,73-7,85 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,33-8,35 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,71 (с, 1H);

(ESI) m/z : 488,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 120.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 57, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 43 (0,150 г, 0,311 ммоль, 1,00 экв.) и L-(-)- α -метилбензиламин (0,0846 мл, 0,656 ммоль, 3,00 экв.) объединяли с получением (S)-1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-7-оксо-2-(1-фенилэтиламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (36 мг, 30% выход) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,51 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 4H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,46-5,09 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 1,48 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 121.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 57, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 43

(0,150 г, 0,311 ммоль, 1,00 экв.) и (R)-(+)- α -метилбензиламин (0,0846 мл, 0,656 ммоль, 3,00 экв.) объединяли с получением (R)-1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-7-оксо-2-(1-фенилэтил-амино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (51 мг, 42% выход) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,34 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,51 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,447,38 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 4H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,36-5,09 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 1,48 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 556,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 122.

Следуя общей процедуре G, карбамат B31 (212 мг, 0,81 ммоль) и соединение из примера A10 (260 мг, 0,79 ммоль) объединяли с получением 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (285 мг, 68% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,90 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,76 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,83 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,66-1,46 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 522,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (283 мг, 0,54 ммоль) и метиламин в ТГФ (2,0М, 1,0 мл, 2,0 ммоль) объединяли с получением 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (34 мг, 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,87 (с, 1H), 8,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H) . 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,14 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 3,57 (с, 3H), 2,91-2,85 (м, 4H), 2,06 (с, 3H), 1,86 (м, 2H), 1,64-1,50 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 505,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 123.

Следуя общему способу B, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,15 г, 0,67 ммоль) и соединение из примера A3 (0,21 г, 0,67 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,15 г, 46% выход).

МС (ESI) m/z : 483,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,15 г, 0,31 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,092 г, 0,37 ммоль), а затем N,N-диметилэтилендиамин (0,070 г, 0,78 ммоль), в результате получали 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (0,15 г, 92% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 9,88 (ушир.с, 1H), 8,85 (ушир.с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,43 (дд, $J=2,4$, 8,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,76 (м, 1H), 7,2-7,4 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 3,46 (м, 4H), 2,19 (с, 6H), 1,27 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 523,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 124.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 136, 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,071 г, 0,14 ммоль) и (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламин (0,055 г, 0,42 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(2,3-дигидроксипропиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)2-фтор-4-метил-фенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,047 г, 63% выход; 2 стадии).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,76 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,42 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,82 (ушир.с, 1H), 4,60 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 5H), 2,01 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

(ESI) m/z : 539,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 125.

Следуя общему способу B, соединение из примера B15 (0,070 г, 0,30 ммоль) и соединение из примера A26 (0,093 г, 0,30 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (80 мг, 55% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,0 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,21 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,06 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,87 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,11 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 491,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 126.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 (0,0378 г, 0,160 ммоль) и соединение из примера А7 (0,0455 г, 0,123 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(7-(2-(диметиламино)этиламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (0,018 г, 27% выход) в форме белого твердого вещества. Полученную мочевины превращали в соответствующий мезилат путем реакции с MsOH (1,0 экв.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,9 (с, 1H), 9,31 (м, 1H), 8,131 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,16 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,65 (кв, J=5,2 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 2,79 (д, J=2,0 Гц, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,04 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 548,3 (M+H⁺).

Пример 127.

Следуя общему способу В, карбамат В2 (0,0463 г, 0,195 ммоль) и соединение из примера А6 (0,0482 г, 0,130 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (0,046 г, 64% выход) в форме белого твердого вещества. Полученную мочевины превращали в соответствующую соль HCl путем реакции с HCl (4,0M HCl в диоксане, 1,0 экв.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,78 (с, 1H), 9,61 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,16 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,06 (м, 1H), 3,97 (м, 3H), 3,54 (м, 3H), 3,32 (м, 2H), 2,82 (д, J=4,4 Гц, 6H), 2,06 (с, 3H), 1,17 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 550,2 (M+H⁺).

Пример 128.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат из примера В18 (208 мг, 0,658 ммоль) и соединение из примера А40 (120 мг, 0,470 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (35 мг, 18% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,22 (с, 9H), 6,07 (с, 1H), 7,20-7,22 (м, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,43-8,46 (м, 2H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 10,3 (ушир.с, 1H), 12,2 (ушир.с, 1H);

МС (ESI) m/z: 422,2 (M+H⁺).

Пример 129.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат из примера В18 (0,256 г, 0,81 ммоль) и соединение из примера А6 (0,300 г, 0,81 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины, которую превращали в мезилат (27 мг, 6% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,36 (с, 1H), 9,62 (ушир.с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,97 (ушир.с, 1H), 7,85 (д, J=9 Гц), 7,70 (с, 1H), 7,34 (д, J=12 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 3,68 (ушир.с, 2H), 3,28 (ушир.с, 2H), 2,90 (ушир.с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,16 (с, 9H);

МС (ESI, m/z: 537,3, M+H⁺).

Пример 130.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,029 г, 0,130 ммоль) и соединение из примера А6 (0,032 г, 0,086 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (0,011 г, 24% выход) в форме белого твердого вещества. Полученную мочевины превращали в соответствующий мезилат путем реакции с MsOH (1,0 экв.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,80 (с, 1H), 9,34 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,70 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 3,61 (м, 2H), 2,84 (с, 6H), 2,31 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,25 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 537,3 (M+H⁺).

Пример 131.

Раствор 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины из примера 122 (80 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали N,N-диметилэтилендиамидом (0,080 мл, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали 2М водный Na₂CO₃ (2×10 мл), водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органические фазы сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и хроматографировали на обращенно-фазовом силикагеле, в результате получали 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (33 мг, 39% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,87 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,65 и 8,60 (ушир.с, 1H), 7,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,75 и 7,59 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,14 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,59-3,43 (м, 8H), 2,86 (м, 1H), 2,21 (ушир.с, 6H), 2,49 (м, 2H, помехи от растворителя), 2,06 (с, 3H), 1,87 (м, 2H), 1,66-1,48 (м, 6H);

МС (ESI) m/z: 562,3 (M+H⁺).

Пример 132.

Следуя общему способу F, 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (0,120 г, 0,648 ммоль) и соединение из примера A6 (0,240 г, 0,648 ммоль) объединяли в этилацетате, в результате получали 1-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (106 мг, 28% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,34 (с, 1H), 8,65 (м, 1H), 8,65 (м, 1H), 8,59 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,49 (м, 4H), 7,29 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,45-3,6 (м, 4H), 2,18 (с, 6H), 2,07 (с, 3H), 1,97 (с, 3H);

МС (ESI, m/z : 558,3, $\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 133.

Следуя общему способу E, 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,081 г, 0,16 ммоль) и пропан-2-амин (0,029 г, 0,49 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(изопропиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,042 г, 50% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8$, 4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,56-3,54 (м, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,20 (д, $J=6,0$ Гц, 6H);

(ESI) m/z : 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 134.

Следуя общему способу B, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,050 г, 0,22 ммоль) и соединение из примера A26 (0,070 г, 0,22 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (66 мг, 62% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,78 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8$, 4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,14 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,03 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,85 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 135.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 93, соединение из примера B12 (0,119 г) и соединение из примера A12 (0,086 г, 0,289 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)мочевины (0,043 г, 32% выход) в форме светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,57 (с, 1H), 8,29 (дд, $J=7,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,18 (дд, $J=10,4$, 8,4 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 6H), 3,53 (с, 2H), 3,03 (с, 3H), 1,25 (с, 6H);

МС (ESI) m/z : 495,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 136.

К раствору 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 65 (0,082 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли 2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламин (0,065 г, 0,48 ммоль). После перемешивания в течение 20 ч при комнатной температуре растворитель удаляли, сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (64 мг) в форме белого твердого вещества.

Это промежуточное соединение перемешивали в ТГФ и 2M HCl (5 мл, 4:1) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали до объема 1 мл и добавляли 2N NaOH до достижения pH раствора около 8. Полученное в результате твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили, в результате получали 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(2,3-дигидроксипропиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину в форме белого твердого вещества (53 мг, 61% выход, 2 стадии).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,70 (ушир.с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 1,10-1,61 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 4,79 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,58 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,73-3,48 (м, 5H), 3,38-3,33 (м, 3H), 1,47 (с, 9H);

(ESI) m/z : 525,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 137.

Следуя общему способу G, 2-амино-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол (0,5000 г, 3,2 ммоль) и соединение из примера A10 (0,342 г, 1,04 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,345 г, (35% выход) в форме белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,67 (с, 1H), 7,94 (д, J=7,6 Гц), 7,67 (с, 1H), 6,96 (д, J=11,2 Гц), 3,91 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,45 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 514,2 (M+H).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,345 г, 0,672 ммоль) и 2,00М MeNH₂/ТГФ (3,36 мл, 6,72 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,311 г, 93% выход) в форме белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,822-7,75 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,16 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,90 (ушир.д, J=4,8 Гц, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,34 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 497,0 (M+H).

Пример 138.

Следуя общему способу В, карбамат из примера В19 (0,080 г, 0,36 ммоль) и соединение из примера А7 (0,088 г, 0,24 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(5-(7-(2-(диметиламино)этиламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (0,0469 г, 37% выход) в форме белого твердого вещества. Полученную мочевину превращали в соответствующий мезилат путем реакции с MsOH (1,0 экв.).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,38 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,44-8,43 (м, 2H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,11 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,68 (кв, J=5,6 Гц, 2H), 3,50 (с, 3H), 3,27 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,30 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 535,2 (M+H⁺).

Пример 139.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 (100 мг, 0,381 ммоль) и соединение из примера А16 (116 мг, 0,346 ммоль) объединяли с получением 1-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (65 мг, 37% выход) в форме масла, который использовали без очистки в следующей реакции.

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевину (65 мг, 0,130 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (0,63 мл, 1,3 ммоль) объединяли с получением 1-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (8 мг, 13% выход).

МС (ESI) m/z: 496,0 (M+H⁺).

Пример 140.

Следуя общему способу В, соединение из примера В15 (120 мг, 0,457 ммоль) и соединение из примера А17 (100 мг, 0,286 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (75 мг, 50% выход), который использовали без дополнительной очистки.

МС (ESI) m/z: 529,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевину (75 мг, 0,140 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (0,71 мл) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)изоксазол-5-ил)мочевины (15 мг, 21% выход).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 2,89 (с, 3H), 3,51-3,58 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 7,61 (д, J=11 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,88-7,90 (м, 1H), 8,04 (д, J=9,5 Гц, 1H), 8,61-8,69 (м, 1H), 9,01 (с, 1H), 11,0 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 512,0 (M+H⁺).

Пример 141.

В раствор этанол:вода:диоксан (1:1:1, 9 мл) помещали этил 1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (750 мг, 2,84 ммоль) и гидрат гидроксида лития (357 мг, 8,51 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, а затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (25 мл) и 1н. HCl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (20 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали при пониженном давлении, в результате получали 1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (646 мг, 94% выход) в форме твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1,63 (с, 9H), 7,92 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 259,0 (M+Na⁺).

Следуя общему способу D, 1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (200 мг, 0,847 ммоль) и соединение из примера А3 (268 мг, 0,847 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (247 мг, 53% выход).

Следуя процедуре, аналогичной примеру A1, 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-

3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (247 мг, 0,449 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (2,25 мл, 4,49 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (152 мг, 63% выход).

^1H ЯМР (300 МГц, ацетон- d_6): δ 1,64 (с, 9H), 2,82 (с, 3H), 3,06 (м, 3H), 6,80-6,95 (м, 1H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 8,50 (ушир.с, 1H), 8,57-8,59 (м, 1H), 8,60-8,63 (м, 1H);

МС (ESI) m/z : 533,3 ($M+H^+$).

Пример 142.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-(трифторметил)фенилизотиоцианата (0,0750 г, 0,401 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) при 22°C добавляли соединение из примера А25 (0,125 г, 0,401 ммоль, 1,00 экв.). Реакционная смесь становилась гомогенной, твердые вещества осаждались. Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

Реакционную смесь тщательно охлаждали при 0-5°C. Твердые вещества собирали фильтрованием, тщательно промывали ледяным ТГФ и сушили на фильтре. Полученное свободное основание обрабатывали MsOH в ТГФ (2 вес.%, 1,64 г, 0,342 ммоль, 1,0 экв.), в результате получали 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (182 мг, 76% выход) в форме мезилата в виде почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,34 (с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 2H), 7,30 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 500,3 ($M+H$).

Пример 143.

Следуя процедуре, аналогичной примеру 142, 4-хлор-3-(трифторметил)фенилизотиоцианат (0,1000 г, 0,451 ммоль, 1,00 экв.) и соединение из примера А26 (0,141 г, 0,451 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением мезилата 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (168 мг, 59% выход) в форме почти белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,47 (с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=2,4$ и 8,8 Гц, 1H), 7,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 534, 2 ($M+H^+$).

Пример 144.

3-(Трифторметил)фенилизотиоцианат (0,075 г, 0,40 ммоль, 1,0 экв.) и соединение из примера А10 (0,13 г, 0,40 ммоль, 1,0 экв.) объединяли в ТГФ (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную суспензию остужали при 0-5°C и собирали твердые вещества фильтрованием. Твердые вещества промывали небольшим количеством ледяного ТГФ и сушили на фильтре, в результате получали 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (92 мг, 44% выход) в форме белого твердого вещества, которую использовали без дополнительной обработки в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6): δ 8,89 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,16-8,08 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (ушир.д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=8,0$ и 16,4 Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,09 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,17 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 518, 0 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевину (0,092 г, 0,18 ммоль) и 2,00М MeNH_2/TGF (0,89 мл, 1,8 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил) фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (28 мг, 31% выход) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,78 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,12-8,09 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,64 (ушир.д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=7,6$ и 16,0 Гц, 1H), 7,31 (ушир.д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,82 (ушир.с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,08 (ушир.д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,16 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 501,0 ($M+H^+$).

Пример 145.

Следуя общему способу Е, 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,081 г, 0,16 ммоль) и циклопропанамин (0,027 г, 0,48 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(циклопропиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,051 г, 64% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,64 (с, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 8,40 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,06-8,04 (м,

1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,61-3,54 (м, 3H), 2,78-2,83 (м, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 0,725 (ушир.с, 2H), 0,55-0,53 (м, 2H);
(ESI) m/z: 505,2 (M+H⁺).

Пример 146.

Следуя общему способу Е, 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,081 г, 0,16 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ол (0,036 г, 0,48 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали (S)-1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(1-гидроксипропан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,062 г, 75% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,64 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,65-3,53 (м, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H);
(ESI) m/z: 523,2 (M+H⁺).

Пример 147.

Следуя общему способу Е, 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилсульфинил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину из примера 109 (0,085 г, 0,17 ммоль) и (R)-2-аминопропан-1-ол (0,037 г, 0,50 ммоль) объединяли в ТГФ (1 мл), в результате получали (R)-1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(1-гидроксипропан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевину в форме белого твердого вещества (0,055 г, 63% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,64 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,4 Гц, 3H);
(ESI) m/z: 523,2 (M+H⁺).

Пример 148.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,07 г, 0,31 ммоль) и соединение из примера А17 (0,11 г, 0,31 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (48 мг, 30% выход).

МС (ESI) m/z: 517,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,048 г, 0,093 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,027 г, 0,11 ммоль), а затем N-метиламином (2,0М в ТГФ, 0,19 мл, 0,37 ммоль), в результате получали 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (30 мг, 65% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,86 (ушир.с, 1H), 8,92 (ушир.с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,58 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.д, J=4,8 Гц, 3H), 1,25 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 500,0 (M+H⁺).

Пример 149.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,07 г, 0,31 ммоль) и соединение из примера А41 0,11 г, 0,31 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (97 мг, 61% выход).

МС (ESI) m/z: 511,2 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной примеру А1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (0,097 г, 0,19 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,056 г, 0,23 ммоль), а затем N-метиламином (2,0М в ТГФ, 0,38 мл, 0,76 ммоль), в результате получали 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (59 мг, 63% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,79 (с, 1H), 8,74 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,16 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,35 (м, 2H), 2,89 (ушир.д, J=4,4 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,25 (с, 9H), 1,19 (м, 3H);

МС (ESI) m/z: 494,2 (M+H⁺).

Пример 150.

Следуя общему способу В, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-амин (0,061 г, 0,21 ммоль) и образец А50 (0,07 г, 0,21 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины в форме твердого вещества грязно-белого цвета (53 мг, выход 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,90 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,67-8,60 (м, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H),

7,81-7,79 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 4H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,11 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,36-4,32 (м, 2H), 2,89-2,80 (м, 4H), 2,04 (с, 3H), 1,23-1,17 (м, 9H);

МС (ESI) m/z: 555,2 (M+H⁺).

Пример 151.

Следуя общему способу D, образец B30 (0,051 г, 0,3 ммоль) и образец A50 (0,1 г, 0,3 ммоль) объединяли в присутствии триэтиламина (0,092 г, 0,91 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,13 г, 0,45 ммоль) с получением 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил) мочевины (65 мг, выход 44%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,63 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80-7,77 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,36-4,32 (м, 2H), 2,89 (д, J=4, 4 Гц, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,24-1,20 (м, 3H);

МС (ESI) m/z: 493,2 (M+H⁺).

Пример 152.

Следуя общему способу A, TROC-карбамат соединение из примера B18 (0,3 г, 0,95 ммоль) и соединение из примера A17 (0,3 г, 0,86 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)мочевины (175 мг, выход 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,38 (ушир.с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,90 (м, 1H), 8,17 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, J=12 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 517,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере A1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)мочевину и метиламин объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (88 мг, выход 50%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,5 (ушир.с, 1H), 9,00 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,11 (д, J=9 Гц, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,57 (д, J=12 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,89 (д, J=5 Гц, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 500,3 (M+H⁺).

Пример 153.

Следуя общему способу A, TROC-карбамат соединение из примера B18 (0,3 г, 0,95 ммоль) и соединение из примера A41 (0,3 г, 0,67 ммоль) объединяли в присутствии N-метилпирролидона (0,080 г, 0,95 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (320 мг, выход 72%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, J=9 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,20 (д, J=12 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 4,38 (кв, J=6 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,24 (т, J=6 Гц, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 511,2 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (0,16 г, 0,315 ммоль) и метиламин объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (62 мг, выход 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 7,88 (д, J=9 Гц, 1H), 7,80 (ушир.с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,16 (д, J=12 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,34 (ушир, 2H), 2,89 (д, J=6 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,21 (ушир, 12H);

МС (ESI) m/z: 494,2 (M+H⁺).

Пример 154.

Применяя общую процедуру C, TROC-кгрбамат соединение из примера B20 (0,150 г, 0,491 ммоль, 1,00 экв.) и образец A10 (0,164 г, 0,497 ммоль, 1,0 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (0,203 г, выход 85%) в форме бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 7,93 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,87 (с, J=7,2 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,16 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 483,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере A1, 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевину (0,203 г, 0,421 ммоль, 1,00 экв.) и 2,00M MeNH₂/ТГФ (2,10 мл, 4,21 ммоль, 10,00 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (41 мг, выход 21%) в форме бледно-желтого порошка.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,28 (с, 1H), 8,67 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,8 (ушир.кв, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,67 (9с, 1H), 7,17 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 5,96 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,90 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,89 (с, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,16 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 466,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 155.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,07 г, 0,31 ммоль) и образец А16 (0,10 г, 0,31 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (80 мг, выход 50%).

МС (ESI) m/z : 501,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере А1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-

ил)фенил)мочевину (0,080 г, 0,16 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,047 г, 0,19 ммоль), а затем N -метиламином (2,0М в ТГФ, 0,32 мл, 0,64 ммоль) с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (58 мг, выход 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 9,31 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,13 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,40 (дд, $J=10,0$ и $11,2$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,99 (ушир.д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 484,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 156.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,061 г, 0,33 ммоль) и образец А50 (0,1 г, 0,33 ммоль) объединяли в присутствии триэтиламина (0,1 г, 1 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,14 г, 0,5 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины в форме белого твердого вещества (140 мг, выход 83%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,86 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,14 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,35-4,32 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,39 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,23-1,16 (м, 12H);

МС (ESI) m/z : 507,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 157.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,21 г, 1,2 ммоль) и образец А17 (0,4 г, 1,2 ммоль) объединяли в присутствии триэтиламина (0,35 г, 3,5 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,48 г, 1,7 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-этил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,49 г, выход 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,97 (ушир.с, 2H), 8,92 (с, 1H), 8,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,58 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 1,16 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 530,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере А1, 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,2, 0,38 ммоль) и 2М метиламина в ТГФ (3 экв.) объединяли и очищали путем хроматографии С-18 с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,045 г, выход 23%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,95 (ушир.с, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,87 (ушир.с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,55 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,58-3,51 (м, 6H), 2,90 (с, 3H), 1,16 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 513,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 158.

Применяя общую процедуру В, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-амин (0,075 г, 0,26 ммоль, 1,0 экв) и образец А26 (0,082 г, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) объединяли с получением желаемого ародукта с небольшими примесями. Его приводили в пастообразное состояние в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, тщательно охлаждали при 0-5°C и твердое вещество отбирали фильтрованием, проводимой с холодной H_2O . Твердое вещество сушили при высоком вакууме. Чистую основу, полученную таким образом, растворяли в минимальном объеме горячего ТГФ (70°C) и обрабатывали 2% $\text{MsOH}/\text{ТГФ}$ (0,82 г, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины мезилата (92 мг, выход 56%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,95 (ушир.с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56-7,48 (м, 4H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,15 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,45 (ушир.с, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,85 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,19 (д, $J=7,6$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 540,3 ($M+H^+$).

Пример 159.

Применяя общую процедуру D, 3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,125 г, 0,686 ммоль, 1,00 экв) и образец А30 (0,210 г, 0,672 ммоль, 1,10 экв.) объединяли с получением желаемого продукта, который далее обрабатывали 2% $MsOH/TGF$ (0,67 г, 0,14 ммоль, 1,00 экв.) с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины мезилата (70 мг, выход 17%) в форме твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,92 (с, 1H), 8,79 (ушир.с, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,18 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,53 (ушир.с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,17 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,21 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,16 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 506,2 ($M+H^+$).

Пример 160.

Следуя общему способу А, ТРОС-каобамат соединение из примера В18 (0,66 г, 1,9 ммоль) и образец А42 (0,68 г, 2,09 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевины (440 мг, выход 44%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 10,3 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,70 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,20 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,75 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,55 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 525,3 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевину (0,1 г, 0,2 ммоль) и метиламин объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевины (45 мг, выход 50%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,78 (ушир.с, 1H), 8,57 (ушир.с, 1H), 7,85 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,75 (ушир.с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,15 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,74 (м, 1H), 2,89 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,56 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 508,3 ($M+H^+$).

Пример 161.

Следуя общему способу D, 1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-карбоксильную кислоту (150 мг, 0,892 ммоль) и образец А16 (298 мг, 0,892 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (80 мг, выход 95%).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере А1, 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (80 мг, 0,160 ммоль) и 2,00н. метиламин в ТГФ (0,9 мл, 1,80 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (31 мг, выход 36%).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,53 (с, 9H), 2,90 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 3H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,78-7,90 (м, 3H), 8,12-8,16 (м, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,63-8,70 (м, 1H), 8,65 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 483,3 ($M+H^+$).

Пример 162.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере 141, этил-1-трет-бутил-5-метил-1Н-карбоксилат (500 мг, 2,38 ммоль), образец А3 (260 мг, 0,823 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (2,0 мл, 3,96 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (106 мг).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,50 (с, 9H), 2,30 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 3H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,44 (с, 1H), 7,60-7,81 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,39-8,41 (м, 1H), 8,54-8,72 (м, 1H), 8,63 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 479,2 ($M+H^+$).

Пример 163.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат 3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-амин (0,25 г, 0,66 ммоль) и образец А10 (0,22 г, 0,66 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме грязно-белого твердого вещества (0,24 г, выход 65%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,96 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 4H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,16 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,18 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 558,3 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пирозол-5-ил)мочевину (0,24 г, 0,43 ммоль) и 2М метиламин в ТГФ (3 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пирозол-5-ил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,12 г, выход 52%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,90 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,68-8,60 (м, 1H), 7,92 (д, $J=8$, 8 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,55-7,47 (м, 4H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,12 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,59-3,52 (м, 3H), 2,91-2,80 (м, 4H), 2,05 (с, 3H), 1,18 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 541,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 164.

Применяя общую процедуру D, 5-изопропилизоксазол-3-карбоксильную кислоту (0,0750 г, 0,483 ммоль, 1,00 экв.) и образец А10 (0,192 г, 0,580 ммоль, 1,20 экв.) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевины (63,5 г, выход 27%) в форме грязно-белого твердого вещества, которое использовали, как указано в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,79 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,79 (ушир.с, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,20 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 2,99 (с, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 483,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной процедуре в примере А1, 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевину (0,0635 г, 0,13 ммоль) и 2,0М $\text{MeNH}_2/\text{ТГФ}$ (0,66 мл, 1,3 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевины (38 мг, выход 62%) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,77 (с, 1H), 8,75 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (ушир.кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,16 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,99 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,90 (ушир.д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 466,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 165.

Применяя общую процедуру D, 5-изопропилизоксазол-3-карбоксильную кислоту (0,075 г, 0,483 ммоль, 1,00 экв.) и образец А17 (0,203 г, 0,580 ммоль, 1,20 экв.) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевины (0,113 г, выход 47%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,87 (с, 1H), 8,97 (ушир.с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,63 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,00 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,20 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 503,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 505,0 ($\text{M}+2+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевину (0,113 г, 0,225 ммоль) и 2,0М $\text{MeNH}_2/\text{ТГФ}$ (1,12 мл, 2,25 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(5-изопропилизоксазол-3-ил)мочевины (52 мг, выход 48%) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,85 (с, 1H), 8,94 (ушир.с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88 (ушир.кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,00 (с, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,91 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 486,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 488,3 ($\text{M}+2+\text{H}^+$).

Пример 166.

Следуя общему способу А, ТРОС-карбамат соединения из примера В18 (0,066 г, 0,21 ммоль) и образец А43 (0,076 г, 0,20 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(2-(3-(диметиламино)пропиламино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (0,022 г, выход 20%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,3 (с, 1H), 9,21 (м, 1H), 8,68-8,64 (м, 2H), 7,98 (м, 1H), 7,90 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,63-3,51 (м, 3H), 3,44 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,28 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 551,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 167.

Образец А11 (0,125 г, 0,394 ммоль, 1,00 экв.) и анилин (0,108 мл, 1,18 ммоль, 3,00 экв.) объединяли с NMP (4 мл) и нагревали в микроволновой печи в течение 7 ч при 220°C. Приблизительно на половину завершённую реакцию разбавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×20 мл). Объеди-

ненные органические вещества промывали H_2O (2×), солевым раствором (1×), сушили (MgSO_4), концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на колонке для отгона легких фракций (50:50 EtOAc /гексаны-100% EtOAc) с получением 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-7-(фениламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (51 мг, выход 17%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,40 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,70-7,64 (м, 3H), 7,31-7,27 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 6,86 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,59 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,91 (ушир.с, 2H), 3,52 (с, 3H), 1,96 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 375,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Применяя общую процедуру А, ТРОС-карбамат соединение из примера В18 (0,0431 г, 0,136 ммоль) и 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-7-(фениламино)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,0511 г, 0,136 ммоль) объединяли с получением желаемого продукта. Полученное таким образом нейтральное основание превращали в соль мезилат, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-2-оксо-7-(фениламино)-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевину (19 мг, выход 21%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,30 (с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63 (дд, $J=1,2$ и 8,4 Гц, 2H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,19 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=7,2$ и 13,6 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 541,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 168.

Образец А11 (0,250 г, 0,787 ммоль, 1,00 экв.), фенилборонистую кислоту (0,115 г, 0,944 ммоль, 1,20 экв.) и 2М K_2CO_3 (1,06 мл, 2,12 ммоль, 2,70 экв.) объединяли в DME (0,90 мл) и дегазировали в аргоне, затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0455 г, 0,0393 ммоль, 0,05 экв.) и данную смесь перемешивали при нагревании при 90°C. Через 16 ч завершённую реакцию охлаждали до комнатной температуры, обильно разбавляли EtOAc и фильтровали на Celite, промывая с большим количеством EtOAc . Объединенные фильтраты промывали солевым раствором (2×), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до получения темно-оранжевого твердого вещества. Его растирали в порошок при помощи холодного EtOAc . Твердый продукт отбирали фильтрованием, ограниченно промывали с ледяным EtOAc и сушили на фильтре с получением желаемого продукта (0,112 г, выход 40%) в форме твердого вещества золотистого цвета, который применяли, как описано в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,96 (с, 1H), 8,26-8,23 (м, 2H), 7,93-7,91 (м, 2H), 7,55-7,45 (м, 3H), 6,89 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,96 (ушир.с, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,98 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 360,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Применяя общую процедуру А, ТРОС-карбамат соединение из примера В13 (0,100 г, 0,317 ммоль, 1,00 экв.) и 3-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-1-метил-7-фенил-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (0,114 г, 0,317 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением желаемого продукта. Полученное таким образом нейтральное основание превращали в соль мезилат, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-2-оксо-7-фенил-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины мезилат (53 мг, выход 27%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,26-8,23 (м, 2H), 8,03-7,96 (м, 3H), 7,58-7,49 (м, 3H), 7,23 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 526,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 169.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,051 г, 0,28 ммоль) и образец А51 (0,096 г, 0,2 ммоль) объединяли в присутствии триэтиламина (0,085 г, 0,84 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,12 г, 0,42 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевины в форме твердого белого вещества (0,095 г, выход 65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,87 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,14 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 5,74 (ушир.с, 1H), 3,58 (с, 3H), 2,88 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,57-1,49 (м, 6H), 1,16 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 521,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 170.

Следуя общему способу D, образец В30 (0,041 г, 0,24 ммоль) и образец А51 (0,083 г, 0,24 ммоль) объединяли в присутствии триэтиленамина (0,074 г, 0,73 ммоль) и дифенилфосфарилазида (90,1 г, 0,37 ммоль) с получением 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,055 г, выход 45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,71-7,68 (м, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,05 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 5,69-5,66 (м, 1H), 2,84 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,52-1,51 (м, 6H), 1,40 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 507,2 ($M+H^+$).

Пример 171.

Применяя общую процедуру В, карбамат соединения из примера В21 (0,100 г, 0,321 ммоль, 1,00 экв.) и образец А44 (0,100 г, 0,321 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением 1-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (0,1231 г, выход 68%) в форме бледно-желтого твердого вещества, которое изменяли, как описано в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,12 (с, 1Н), 8,91 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,65-7,55 (м, 5Н), 7,38 (ушир.с, 1Н), 7,25 (ушир.д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,18 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,86 (с, 1Н), 3,67 (с, 3Н), 2,63 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н);

МС (ESI) m/z : 566,2 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевину (0,1231 г, 0,218 ммоль) и 2,0М MeNH_2/TGF (1,088 мл, 2,177 ммоль) объединяли с получением 1-(4-метил-3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил) фенил)-3-(1-фенил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (93 мг, выход 78%) в форме белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,08 (с, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,59 (с, 1Н), 7,81 (ушир.кв, $J=4,4$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,63-7,52 (м, 5Н), 7,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н) 7,21 (дд, $J=2, 0$ и 8,4 Гц, 1Н), 7, 43 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 3,59 (с, 3Н), 2,90 (ушир.д, $J=4,8$ Гц, 3Н), 2,05 (с, 3Н);

МС (ESI) m/z : 549,3 ($M+H^+$).

Пример 172.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединение из примера В18 (150 мг, 0,475 ммоль) и образец А27 (142 мг, 0,475 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(7-амино-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)мочевины (105 мг, выход 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,31 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,88 (д, $J=8,5$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,16 (д, $J=12,3$ Гц, 1Н), 6,54 (с, 2Н), 6,26 (с, 1Н), 6,01 (с, 1Н), 3,47 (с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,21 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z : 465,2 ($M+H^+$).

Пример 173.

Следуя общему способу D, образец В30 (150 мг, 0,892 ммоль), триэтиламин (104 мг, 1,03 ммоль) и образец А17 (313 мг, 0,892 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (143 мг, выход 31%).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (143 мг, 0,277 ммоль) и 2,0н. объединяли и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage C18-25, 0-100% ацетонитрил/вода - 750 мл), обрабатывали 10% раствором карбоната калия (2 мл) и оставляли на время для преципитации. Твердое вещество отбирали фильтрованием, промывали водой (2×5 мл) и сушили при высоком вакууме с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (59 мг, выход 42%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,45 (с, 9Н), 2,90 (с, 3Н), 3,51-3,59 (м, 3Н), 7,38 (с, 1Н), 7,52 (д, $J=10,9$ Гц, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,86 (ушир.с, 1Н), 8,20 (д, $J=8,9$ Гц, 1Н), 8,62-8,69 (м, 2Н), 8,70-8,72 (м, 1Н);

МС (ESI) m/z : 499,2 ($M+H^+$).

Пример 174.

Следуя общему способу D, образец В30 (0,041 г, 0,24 ммоль) и образец А26 (0,076 г, 0,24 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,074 г, 0,75 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,1 г, 0,37 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества (0,055 г, выход 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,63 (с, 1Н), 8,38 (с, 2Н), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 7,10 (д, $J=12,4$ Гц, 1Н), 7,04-7,00 (м, 1Н), 6,17 (с, 1Н), 3,50 (с, 3Н), 2,85 (д, $J=4,8$ Гц, 3Н), 2,05 (с, 3Н), 1,45 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z : 478,3 ($M+H^+$).

Пример 175.

Следуя общему способу D, образец В30 (0,027 г, 0,161 ммоль) и образец А53 (0,0925 г, 0,24 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(5-(7-(3-(диметиламино)пропиламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (0,029 г, выход 33%). Ее превращали в соответствующую соль бис-мезилат путем реагирования с MsOH (2,0 экв.).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,49 (с, 1Н), 8,00 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,76 (с, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 7,33 (т, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,17-7,10 (м, 1Н), 6,46 (с, 1Н), 3,53 (с, 3Н), 3,43 (м, 2Н), 3,18-3,09 (м, 2Н), 2,79 (с, 6Н), 2,35

(с, 6H), 2,06 (с, 3H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,45 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 549,3 ($M+H^+$).

Пример 176.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В18 (0,66 г, 1,9 ммоль) и образец А42 (0,68 г, 2,09 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевины (0,44 г, выход 44%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,70 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,20 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,75 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,55 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 525,3 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, окисление промежуточного сульфида м-ХПБК следовало за реакцией с избытком (S)-аланинолом, давая на выходе (S)-1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(1-гидроксипропан-2-иламино)-8-изопропил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевину (выход 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,75 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,86 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,55 (м, 1H), 7,15 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 5,71 (ушир.с, 1H), 4,75 (ушир.с, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,50 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,55 (д, $J=6$ Гц, 6H), 1,21 (с, 9H), 1,16 (д, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 525,3 ($M+H^+$).

Пример 177.

Следуя общему способу В, карбамат соединения из примера В2 (120 мг, 0,506 ммоль) и образец А28 (168 мг, 0,506 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (128 мг, выход 49%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1,16 (с, 9H), 2,85 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 6,05 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 7,09-7,11 (м, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,15-8,17 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,93-8,94 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 512,3 ($M+H^+$).

Пример 178.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В18 (0,080 г, 0,25 ммоль) и образец А28 (85 мг, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (0,050 г, выход 40%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 8,86 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,12 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,58 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,11 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,86 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,21 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 499,2 ($M+H^+$).

Пример 179.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (70 мг, 0,31 ммоль) и образец А29 (99 мг, 0,31 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины (0,15 г, выход 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,91 (ушир.с, 1H), 8,89 (ушир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,38 (дд, $J=9,6$ и $10,8$ Гц, 1H), 7,13 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 6,17 (ушир.с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,85 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,26 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 483,3 ($M+H^+$).

Пример 180.

Следуя общему способу D, 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксильную кислоту (150 мг, 1,19 ммоль) и образец А3 (376 мг, 1,19 ммоль) превращали в промежуточный продукт 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевину (487 мг, выход 93%). Этот продукт далее подвергали превращению, следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1 с 2,0н. метиламином в ТГФ (5,5 мл, 11,1 ммоль), с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил) мочевины (48 мг, выход 9%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 2,93 (с, 3H), 3,59 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 6,27 (с, 1H), 7,27-7,30 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,20 (ушир.с, 1H), 8,36-8,38 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 9,73 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 423,3 ($M+H^+$).

Пример 181.

Следуя общему способу D, образец В32 (150 мг, 0,585 ммоль) и образец А57 (165 мг, 0,585 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии (колонка Biotage Si-25, 50-100% этилацетат), что давало на выходе 1-(2-трет-бутил-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме пены грязно-белого цвета (81 мг, выход 25%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1,37 (с, 9H), 2,90 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 3H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,43-

7,57 (м, 4H), 7,70-7,88 (м, 5H), 8,11 (с, 1H), 8,62-8,70 (м, 1H), 9,07 (с, 1H), 9,19 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 535,2 ($M+H^+$).

Пример 182.

Следуя общему способу G, образец B32 (150 мг, 0,585 ммоль) и образец A10 (193 мг, 0,585 ммоль) объединяли с получением промежуточного сульфида (224 мг, выход 65%). Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, сульфид и 2,0н. метиламина в ТГФ (1,917 мл, 3,83 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (150 мг, выход 69%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,35 (с, 9H), 2,05 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,52-3,59 (м, 3H), 7,11 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,51-7,91 (м, 8H), 8,54 (с, 1H), 8,59-8,64 (м, 1H), 8,93 (с, 1H), 9,02 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 567,3 ($M+H^+$).

Пример 183.

Следуя общему способу D, образец B32 (61 мг, 0,237 ммоль) и образец A26 (74 мг, 0,237 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-фенилпиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (69 мг, выход 51%).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1,35 (с, 9H), 2,05 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,49 (с, 3H), 6,16 (с, 1H), 7,03-7,04 (м, 1H), 7,09-7,12 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,71-7,74 (м, 2H), 7,89 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 9,02 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 566,2 ($M+Na^+$).

Пример 184.

Следуя общему способу F, образец A39 (0,100 г, 0,319 ммоль) вступал в реакцию с 1-изоцианатонафталином (0,054 г, 0,319 ммоль) в этилацетате при комнатной температуре в течение 14 ч, образуя 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевину (0,052 г, выход 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9,12 (с, 1H), 9,00 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=9$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63-7,4 (м, 4H), 7,16 (д, $J=12$ Гц, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,60 (ушир.с, 3H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 483,3 ($M+H^+$).

Пример 185.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере 186, (R)-1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевину готовили из карбамата B18, соединение из примера A10 и R(-)-2-амино-3-метил-1-бутанола.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,67 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 7,88 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,57 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,52 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,22 (с, 9H), 0,91 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 552,2 ($M+H^+$).

Пример 186.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат из примера B18 (0,5 г, 1,58 ммоль) и образец A10 (0,52 г, 1,58 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,44 г, выход 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10,3 (ушир.с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,70 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,20 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,61 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

ЖХ-МС (ESI) m/z , $M+H$ 497,2.

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере A1, сульфид подвергали окислению м-ХПБК и воздействию избытка S(+)-2-амино-3-метил-1-бутанола с образованием (S)-1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(2-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-иламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)мочевины (выход 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,67 (с, 1H), 8,61 (м, 1H), 7,88 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,57 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=12$ Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,52 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,22 (с, 9H), 0,91 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 552,2 ($M+H^+$).

Пример 187.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат соединения из примера B18 (0,091 г, 0,29 ммоль) и образец A33 (0,1 г, 0,29 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,051 г, выход 35%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,56 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,11 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,13 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,86 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,21-1,17 (м, 12H);

МС (ESI) m/z : 513,3 ($M+H^+$).

Пример 188.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В18 (0,091 г, 0,29 ммоль) и образец А31 (0,09 г, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)мочевины в форме белого твердого вещества (0,12 г, выход 87%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,3 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,16 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,09 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,21-1,18 (м, 12H);

МС (ESI) m/z : 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 189.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет -бутилизоксазол-3-амин (70 мг, 0,31 ммоль) и образец А47 (108 мг, 0,31 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-этил-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,085 г, выход 53%).

МС (ESI) m/z : 511,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-этил-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,085 г, 0,17 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,049 г, 0,20 ммоль), а затем N-метиламином (2,0М в ТГФ, 0,34 мл, 0,67 ммоль) с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-этил-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (72 мг, выход 88%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 9,79 (с, 1H), 8,76 (ушир.с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,81 (кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,91 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,38 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,25 (с, 9H), 1,02 (т, $J=7,6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 494,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 190.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В18 (212 мг, 0,672 ммоль) и образец А44 (150 мг, 0,480 ммоль) объединяли и очищали при томоши обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage Si-25, 25-85% этилацетат/Геке) с образованием промежуточного сульфида 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (68 мг, выход 29%).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (56 мг, 0,117 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (0,71 мл, 1,421 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (29 мг, выход 44%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,46 (с, 9H), 2,04 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 3,52-3,60 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 7,08-7,10 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,68-7,82 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,60-8,65 (м, 1H);

МС (ESI) m/z : 462,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 191.

Следуя общему способу D, образец В30 (150 мг, 0,585 ммоль) и образец А44 (165 мг, 0,585 ммоль) объединяли с образованием промежуточного сульфида, 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (56 мг, выход 24%). Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, этот сульфид (56 мг, 0,117 ммоль) объединяли с 2,0н. метиламином в ТГФ (0,59 мл, 1,173 ммоль) с получением желаемого продукта 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (43 мг, выход 80%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,22 (с, 9H), 2,06 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 3H), 6,01 (с, 1H), 7,14-7,16 (д, 1H), 7,27-7,29 (д, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,63-7,81 (м, 1H), 8,60-8,65 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 10,06 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 461,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 192.

Следуя общему способу F, 1-изоцианато-3-метилбензол (42 мг, 0,32 ммоль) и образец А39 (100 мг, 0,32 ммоль) в присутствии пиридина (52 мкл, 0,64 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-м-толилмочевины (91 мг, выход 64%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 8,94 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,47 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,81 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,28 (ушир.с, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,06 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 447,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 193.

Следуя общему способу F, 1-хлор-3-изоцианатбензол (49 мг, 0,32 ммоль) и образец А39 (100 мг, 0,32 ммоль) в присутствии пиридина (52 мкл, 0,64 ммоль) объединяли с получением 1-(3-хлорфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил) мочевины (123 мг, выход 83%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,20 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 7,71 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 467,0 (M+H⁺).

Пример 194.

Следуя общему способу F, 1-бром-3-изоцианатбензол (63 мг, 0,32 ммоль) и образец А39 (100 мг, 0,32 ммоль) в присутствии пиридина (52 мкл, 0,64 ммоль) объединяли с получением 1-(3-бромфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил) мочевины (115 мг, выход 71%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,19 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,81 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,1-7,3 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 511,0 (M+H⁺).

Пример 195.

Следуя общему способу F, 1-фтор-3-изоцианатбензол (44 мг, 0,32 ммоль) и образец А39 (100 мг, 0,32 ммоль) в присутствии пиридина (52 мкл, 0,64 ммоль) объединяли с получением 1-(3-фторфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил) мочевины (92 мг, выход 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,23 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4, 4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,46 (дт, J=2,0 и 11,6 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,15 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,77 (дт, J=2, 4 и 8,4 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 451,0 (M+H⁺).

Пример 196.

Следуя общему способу F, 1-хлор-3-изоцианат-2-метилбензол (43 мг, 0,26 ммоль) и образец А39 (80 мг, 0,32 ммоль) в присутствии пиридина (41 мкл, 0,51 ммоль) объединяли с получением 1-(3-хлор-2-метилфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил) мочевины (98 мг, выход 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 8,95 (д, J=1, 6 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4, 4 Гц, 1H), 7,74 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,12 (м, 3H), 3,59 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 481,0 (M+H⁺).

Пример 197.

Следуя общему способу F, 1,2-дихлор-3-изоцианатобензол (48 мг, 0,26 ммоль) и образец А39 (80 мг, 0,32 ммоль) в присутствии пиридина (41 мкл, 0,51 ммоль) объединяли с получением 1-(2,3-дихлорфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил) мочевины (100 мг, выход 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,39 (ушир.с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,10 (дд, J=3,2 и 6,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,16 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,90 (д, J=4, 4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 501,0 (M+H⁺).

Пример 198.

Следуя общему способу F, 1-хлор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензол (49 мг, 0,22 ммоль) и образец А39 (70 мг, 0,22 ммоль) в присутствии пиридина (36 мкл, 0,48 ммоль) объединяли с получением 1-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил) мочевины (100 мг, выход 84%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,49 (ушир.с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4, 8 Гц, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,35 (дд, J=1,6 и 8,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 535,0 (M+H⁺).

Пример 199.

Следуя общему способу B, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (0,075 г, 0,334 ммоль) и образец А28 (0,111 г, 0,334 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил) мочевины (0,042 г, 25%) в форме твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,86 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,75 (с,

1H), 7,57 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,36 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,25 (с, 9H);
МС (ESI) m/z: 499,0 (M+H⁺).

Пример 200.

Следуя общему способу D, 2-метил-5-(трифторметил)бензойную кислоту (50 мг, 0,25 ммоль) и образец A39 (92 мг, 0,29 ммоль) в присутствии DPPA (58 мкл, 0,27 ммоль) и Et₃N (38 мкл, 0,27 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(2-метил-5-(трифторметил) фенил) мочевины (83 мг, выход 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,15 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,16 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 515,0 (M+H⁺).

Пример 201.

Следуя общему способу F, 3-(трифторметил)фенилизоцианат (45 мг, 0,24 ммоль) и образец A28 (80 мг, 0,24 ммоль) в присутствии пиридина (39 мкл, 0,48 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-5-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил) фенил)мочевины (55 мг, 44% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,53 (ушир.с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,02 (ушир.с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,55 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,31 (м, 1H), 7,11 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,86 (д, J=4,4 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 520,0 (M+H⁺).

Пример 202.

Следуя общему способу D, 3-бром-2-метилбензойную кислоту (50 мг, 0,23 ммоль) и образец A39 (87 мг, 0,28 ммоль) в присутствии DPPA (55 мкл, 0,25 ммоль) и Et₃N (36 мкл, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(3-бром-2-метилфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (105 мг, выход 86%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 8,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4,4 Гц, 1H), 7,76 (ушир.д, J=1,2 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,15 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,06 (т, J=8,4 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 525,0 (M+H⁺).

Пример 203.

Следуя общему способу F, 3-хлор-2-метилфенилизоцианат (39 мг, 0,23 ммоль) и образец A12 (70 мг, 0,23 ммоль) в присутствии пиридина (38 мкл, 0,47 ммоль) объединяли с получением 1-(2-хлор-5-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (75 мг, выход 69%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,43 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,82 (м, 1H), 7,78 (дд, J=2,8 и 6,8 Гц, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,15 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 2,90 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,30 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 467,0 (M+H⁺).

Пример 204.

Следуя общему способу B, карбамат 4-бромнафталин-1-амин (0,061 г, 0,2 ммоль) и образец A14 (0,06 г, 0,2 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(4-бромнафталин-1-ил)мочевины в форме твердого вещества грязно-белого цвета (35 мг, 32%, выход).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,24 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,24-8,21 (м, 1H), 8,15-8,13 (м, 1H), 8,01 (д, J=8, 4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74-7,68 (м, 3H), 7,31 (ушир.с, 2H), 7,18 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 547,0 (M+H⁺).

Пример 205.

К дегазированному раствору 2-бром-4-метилбензоламина (0,301 г, 1,618 ммоль), фенилборнистой кислоты (0,296 г, 2,427 ммоль) и тетракистрифенилфосфинпалладия(0) (0,187 г, 0,162 ммоль) в DME (8 мл) добавляли 2М раствор карбоната натрия (3 мл, 6 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Добавляли воду (30 мл) и продукт экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, душили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 2-фенил-4-метилбензоламина в форме густого сиропа (0,22 г, выход 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,47-7,41 (м, 4H), 7,36-7,32 (м, 1H), 6,99-6,96 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 184,2 (M+H⁺).

К двухфазному раствору 2-фенил-4-метилбензоламина (0,29 г, 1,583 ммоль) в EtOAc (10 мл) и NaHCO₃ (10 мл) добавляли проп-1-ен-2-илкарбонхлоридат (0,259 мл, 2,374 ммоль) и эту смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали при

помощи EtOAc (1×30 мл). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали до получения проп-1-ен-2-ил-2-фенил-4-метилфенилкарбамата в форме твердого вещества грязно-белого цвета (0,33 г, выход 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,00 (ушир.с, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,18 (дд, J=8,4 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,67 (ушир.с, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,68 (с, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,94 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 290,0 (M+Na⁺).

Следуя общему способу С, проп-1-ен-2-ил-2-фенил-4-метилфенилкарбамат (0,061 г, 0,23 ммоль) и образец А26 (0,071 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фенил-4-метилфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,034 г, 28% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,35 (с, 1H), 7,79 (д, J=8, 0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,37-7,33 (м, 3H), 7,14 (дд, J=8,0 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=2, 0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,12 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 522,2 (M+H⁺).

Пример 206.

Следуя общему способу D, [1,1'-бифенлл]-2-карбоксильную кислоту, 2'-метил (0,051 г, 0,24 ммоль) и образец А26 (0,075 г, 0,24 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,073 г, 0,72 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,13 г, 0,48 ммоль) объединяли с получением 1-[2-(2'-метилфенил)]-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (83 мг, 66%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,87 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8, 4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,34-7,26 (м, 4H), 7,14-7,02 (м, 5H), 6,16 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,84 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,04 (с, 3H), 2,01 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 522,2 (M+H⁺).

Пример 207.

Следуя общему способу В, карбамат 2-аминобифенил (0,071 г, 0,28 ммоль) и образец А26 (0,088 г, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фенилфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,107 г, выход 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,82 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,42-7,37 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,19 (дд, J=8,0 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,13-7,02 (м, 3H), 6,16 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,34 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 508,0 (M+H⁺).

Пример 208.

Дегазированную смесь этил-5-хлор-2-йодобензоата (0,621 г, 2,00 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,116 мг, 0,1 ммоль), диметоксиэтана (20 мл), фенилборнистой кислоты (0,268 г, 2,2 ммоль), K₂CO₃ (0,829 г, 6,0 ммоль) и воды (5 мл) нагревали при отливе в течение 6 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток разводили насыщенным раствором NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы сушили (Mg₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии, в результате получали этил-5-хлор-2-фенилбензоат (0,473 г, 91%) в форме бесцветной маслянистой жидкости.

МС (ESI) m/z: 261,0 (M+H⁺).

Этил-5-хлор-2-фенилбензоат (0,473 г, 1,81 ммоль) гидролизуют гидроксидом моногидратом лития с получением 5-хлор-2-фенилбензойной кислоты (0,336 г, 80% выход).

МС (ESI) m/z: 233,0 (M+H⁺).

Следуя общему способу D, 3-хлор-6-фенилбензойную кислоту (0,084 г, 0,36 ммоль) и образец А27 объединяли с получением 1-(3-хлор-6-фенилфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (0,117 г, 60%) в форме твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,00 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,45-7,37 (м, 3H), 7,20-7,03 (м, 4H), 6,17 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,86 (д, J=4, 8 Гц, 3H), 2,06 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 542,0 (M+H⁺).

Пример 209.

Следуя общему способу В, карбамат 4-хлорнафталин-1-амин (0,061 г, 0,23 ммоль) и образец А14 (0,07 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(4-хлорнафталин-1-ил)мочевины в форме твердого вещества грязно-белого цвета (25 мг, 21% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,25 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,27-8,24 (м, 1H), 8,18-8,16 (м, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,72-7,63 (м, 3H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26 (ушир.с, 2H), 7,13 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,03 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 503,0 ($M+H^+$).

Пример 210.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (60 мг, 0,27 ммоль) и образец А33 (93 мг, 0,27 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины (0,045 г, выход 33%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,86 (с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 (д, $J=8$, 8 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,06 (кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,24 (ушир.с, 1H), 4,14 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,86 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,26 (с, 9H), 1,20 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 513,3 ($M+H^+$).

Пример 211.

Следуя общему способу D, образец В33 (200 мг, 0,806 ммоль) и образец А3 (255 мг, 0,806 ммоль) объединяли с образованием промежуточного сульфида (132 мг, выход 29%). Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, сульфид и 2,0н. метиламин в ТГФ (1,2 мл, 2,35 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (79 мг, выход 61%).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$): δ 1,35 (с, 9H), 2,90 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 3H), 7,29-7,33 (м, 2H), 7,70-7,80 (ушир.м, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,37-8,39 (м, 1H), 8,63-8,70 (м, 1H), 8,89 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 9,38 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 545,3 ($M+H^+$).

Пример 212.

Следуя общему способу F, образец А3 (0,173 г, 0,547 ммоль) и 1-нафтилизотиат (0,086 мл, 0,602 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины (246 мг, выход 94%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,20 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,57 (м, 1H), 8,17 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,65-7,52 (м, 3H), 7,46 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,61 (с, 3H).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере А1, 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевину (244 мг, 0,503 ммоль), м-ХПБК (136 мг, 0,553 ммоль) и N,N-диметилэтилендиамин (0,11 мл, 1,01 ммоль) объединили с получением 1-(5-(2-(2-(диметиламино)этиламино)-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины (110 мг, выход 100%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,13 (с, 1H), 9,05 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,67 и 8,61 (с, 1H), 8,45 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,71 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 3H), 7,41 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 3,55 и 3,50 (с, 3H), 3,41 (кв, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,41 (м, 2H), 2,14 и 2,11 (с, 6H);

МС (ESI) m/z : 526,2 ($M+H^+$).

Пример 213.

Следуя общему способу G, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (1,340 г, 5,97 ммоль) и образец А30 (1,50 г, 4,60 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (1,99 г, выход 88%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,79 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,15 (д, $J=13$ Гц, 1H), 7,00 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,15 (м, 2H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,26 (с, 9H), 1,20 (т, $J=6$ Гц, 3H).

МС (ESI) m/z : 493,2 ($M+H^+$).

Пример 214.

Следуя общему способу В, карбамат 2-фениланилина (0,089 г, 0,353 ммоль) и образец А54 (0,100 г, 0,353 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фенилфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (0,128 г, выход 76%) в форме твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,92 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,60 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,81 (д, $J=8$, 4 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H), 7,43-7,37 (м, 3H), 7,29 (т, $J=8$, 8 Гц, 1H), 7,21-7,12 (м, 3H), 3,65 (с, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 479,2 ($M+H^+$).

Пример 215.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (80 мг, 0,36 ммоль) и образец А48 (122 мг, 0,36 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-циано-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,046 г, выход 25%).

МС (ESI) m/z : 508,2 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-циано-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил) фенил)моче-

вину (0,046 г, 0,091 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,027 г, 0,11 ммоль), а затем N-метиламином (2,0М в ТГФ, 0,18 мл, 0,36 ммоль) с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-циано-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (15 мг, выход 34%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,0 (с, 1H), 9,24 (ушир.с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,41 (д, J=7, 6 Гц, 1H), 7,98 (д, J=11,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,92 (д, J=4, 8 Гц, 3H), 1,26 (с, 9H);

МС (ESI) m/z: 491,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 216.

Следуя общему способу D, образец B34 (200 мг, 0,646 ммоль) и образец A3 (205 мг, 0,646 ммоль) объединяли с получением промежуточного сульфида (215 мг, выход 53%). Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, этот сульфид и 2,00н. метиламин в ТГФ (1,35 мл, 2,70 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-(1-метил-1H-индол-5-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (22 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,38 (с, 9H), 2,90 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,55 (с, 1H), 7,23-7,29 (м, 3H), 7,41 (м, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,38-8,40 (м, 1H), 8,63-8,70 (м, 2H), 9,01-9,05 (ушир.с, 2H);

МС (ESI) m/z: 606,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 217.

Следуя общему способу F, образец A30 (70 мг, 0,21 ммоль) и 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (0,035 мл, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (43 мг, выход 39%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,37 (с, 1H), 8,58 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,30 (ушир.д, J=6,2 Гц, 1H), 7,14 (д, J=12,2 Гц, 1H), 7,00 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,15 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 514,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 218.

Следуя общему способу B, карбамат 2-фениланилина (0,107 г, 0,422 ммоль) и образец A56 (0,300 г, 0,281 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(7-(2-(диметиламино)этиламино)-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2-фенилфенил)мочевины (0,276 г, 18%) в форме твердого вещества белого цвета. Ее превращали в соответствующую соль бис-метилат путем ее реагирования с MsOH (2,0 экв.).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,54 (с, 1H), 8,36 (дд, J=7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,41-7,32 (м, 5H), 7,27 (дд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 3,90 (т, J=6, 0 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,50 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,01 (с, 6H), 2,72 (с, 6H);

МС ESI m/z: 551,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 219.

Следуя общему способу B, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-амин (0,100 г, 0,350 ммоль) и образец A28 (0,111 г, 0,334 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1H-пиразол-5-ил)мочевины (0,075 г, выход 40%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,36 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 3H), 7,29 (д, J=10,8 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,97-2,91 (м, 4H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 560,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 220.

Следуя общему способу D, 2-фтор-5-(трифторметил)бензойную кислоту (50 мг, 0,24 ммоль) и образец A39 (75 мг, 0,24 ммоль) в присутствии DPPA (57 мкл, 0,26 ммоль) и Et_3N (37 мкл, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил) фенил) мочевины (90 мг, выход 76%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной ротомер): δ 9,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,12 (ушир.с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,59 (дд, J=2, 4, и 7,6 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (кв, J=4, 4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,16 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,91 (д, J=4, 4 Гц, 3H), 2,08 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 519,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 221.

Аналогично тому, как описано для приготовления в примере 137, проп-1-ен-2-ил-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-илкарбамат (100 мг, 0,414 ммоль, 1,00 экв.) и образец A17 (145 мг, 0,414 ммоль, 1,00 экв.) реагировали в присутствии N-метилпирролидон (0,043 мл, 0,041 ммоль, 0,10 экв.) в ТГФ (4 мл). Последующее окисление при помощи м-ХПБК (44,3 мг, 0,180 ммоль, 1,20 экв.) и замещение 2,0М метиламином в ТГФ (0,749 мл, 1,498 ммоль, 10,00 экв.) давало 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (14

мг, общий выход 6,5%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,98 (ушир.с, 1H), 8,66 (ушир.с, 1H), 8,58 (ушир.с, 1H), 8,05 (д, 1H, $J=8,0$ Гц), 7,85 (ушир.кв, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56 (д, 1H, $J=10,8$ Гц), 3,55 (ушир.с, 3H), 2,86 (ушир.д, 3H), 1,30 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 517,0 ($M+H$).

Пример 222.

Следуя общему способу В, карбамат соединения из примера В19 (3,00 г, 13,44 ммоль) и образец А28 (3,00 г, 9,02 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевина (1,85 г, выход 41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,72 (с, 1H), 8,63 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,18 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,50 (д, $J=11$ Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,85 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,46 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 498,0 ($M+H^+$).

Пример 223.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (50 мг, 0,223 ммоль) и образец А46 (72 мг, 0,223 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-этинил-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина (0,058 г, выход 53%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основные изомеры): δ 9,90 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,87 (кв, $J=4$, 8 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,48 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,26 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 490,2 ($M+H^+$).

Пример 224.

Для перемешивания суспензии из 3-трет-бутил-1-(3-нитрофенил)-1Н-пиразол-5-амин гидрохлорида (0,500 г, 1,685 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (0,412 мл, 5,05 ммоль, 3,00 экв.) в CH_2Cl_2 (17 мл) при 22°C добавляли Трос-С1 (0,244 мл, 1,769 ммоль, 1,05 экв.). Реагенты объединяли, перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Завершенную реакцию разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 3М HCl (2×). Объединенные водные растворы экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (1×). Объединенные органические вещества промывали H_2O (2×), солевым раствором (1×), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций (100% гексанов до 30% EtOAc /гексанов) с получением 2,2,2-трихлорэтил-3-трет-бутил-1-(3-нитрофенил)-1Н-пиразол-5-илкарбамат (0,67 г, выход 91%) в форме маслянистой жидкости.

2,2,2-Трихлорэтил 3-трет-бутил-1-(3-нитрофенил)-1Н-пиразол-5-илкарбамат (0,67 г, 1,538 ммоль, 1,30 экв.) в EtOAc (30 мл) взбалтывали при H_2 (3,5 атм) при 22°C над 10% Pd/C (0,327 г, 0,154 ммоль, 0,10 экв., 50% H_2O) в течение ночи. После завершения гидрогенизации его обрабатывали As_2O (3 мл) объединяли при комнатной температуре. Через 45 мин смесь фильтровали через целит, промывая при помощи EtOAc . Фильтрат обрабатывали приблизительно равным объемом насыщенным раствором NaHCO_3 и интенсивно объединяли при комнатной температуре в течение 3 ч. Фазы разделяли и слой органических веществ промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×). Объединенные водные фазы экстрагировали при помощи EtOAc (1×). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором (1×), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением 2,2,2-трихлорэтил 1-(3-ацетидамофенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-илкарбамат (0,50 г, выход 73%) в форме твердого вещества белого цвета, которое применяли, как описано в следующей реакции.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,10 (с, 1H), 9,95 (ушир.с, 1H), 7,74 (ушир.с, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,08 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,84 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,26 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 447,0 ($M+H$), 449,0 ($(M+2+H)$).

Следуя общему способу С, 2,2,2-трихлорэтил 1-(3-ацетидамофенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-илкарбамат (0,100 г, 0,223 ммоль, 1,00 экв.) и образец А39 (0,070 г, 0,223 ммоль, 1,00 экв.) объединяли с получением 1-(1-(3-ацетидамофенил)-3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина (20 мг, выход 15%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,17 (с, 2H), 8,92 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 7,95 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82 (ушир.кв, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,43 (дд, $J=7,6$ и 16,4 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 6,35 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,90 (ушир.д, 3H), 2,05 (ушир.с, 3H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 612,3 ($M+H$).

Пример 225.

Следуя общему способу D, образец В30 (0,351 г, 0,3 ммоль) и образец А30 (0,1 г, 0,3 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,12 г, 1,2 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,25 г, 0,91 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевина в форме твердого вещества белого цвета (41 мг, выход 27%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,10 (д, J=12,0 Гц, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,14 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,85 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,20 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 492,3 (M+H⁺).

Пример 226.

Следуя общему способу F, образец A22 (0,060 г, 0,21 ммоль) и 1-нафтилизотиат (0,033 мл, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины (72 мг, выход 75%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,14 (с, 1H), 9,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,54-8,51 (м, 2H), 8,13-8,11 (м, 2H), 7,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,60-7,47 (м, 4H), 7,42 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=9,0 Гц, 2H), 4,26 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 1,19 (т, J=7,0 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 453,3 (M+H⁺).

Пример 227.

Следуя общему способу D, 2,3-дифторбензойную кислоту (40 мг, 0,25 ммоль) и образец A39 (80 мг, 0,25 ммоль) в присутствии DPPA (60 мкл, 0,28 ммоль) и Et₃N (40 мкл, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(2,3-дифторфенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (90 мг, выход 76%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,16 (ушир.с, 1H), 9,02 (ушир.с, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 7,9-8,0 (м, 2H), 7,80 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,16 (д, J=12,4 Гц, 1H), 7,10 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,4 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H);

МС (ESI) m/z: 469,0 (M+H⁺).

Пример 228.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат 4-бром-3-(трифторметил)анилина (0,10 г, 0,24 ммоль) и образец A12 (72 мг, 0,24 ммоль) (0,10 мл, 0,54 ммоль) объединяли с получением 1-(4-бром-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,027 г, выход 20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 9,52 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,35 (дд, J=1,6, и 7,6 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,76 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=2,8, и 8,8 Гц, 1H), 7,30 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,91 (д, J=4,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z: 566,0 (M+H⁺).

Пример 229.

Следуя общему способу C, образец A1 (127 мг, 0,444 ммоль) и 2,2,2-трихлорэтилхинолин-8-илкарбамат (142 мг, 0,444 ммоль) при 120°C, объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(хинолин-8-ил)мочевины (18 мг, выход 8%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 3,55 (с, 3H), 7,29-7,31 (м, 2H), 7,51-7,64 (м, 3H), 7,50-8,00 (ушир.с, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,37-8,40 (м, 1H), 8,45-8,48 (м, 1H), 8,54-8,56 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,92-8,93 (м, 1H), 9,82 (с, 1H), 10,20 (с, 1H);

МС (ESI) m/z: 456,0 (M+H⁺).

Пример 230.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат соединение из примера B20 (0,10 г, 0,33 ммоль) и образец A17 (116 мг, 0,33 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (0,087 г, выход 52%).

МС (ESI) m/z: 503,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевину (0,087 г, 0,17 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 0,051 г, 0,21 ммоль), а затем N-метиламином (2,0М в ТГФ, 0,35 мл, 0,69 ммоль) с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (65 мг, выход 77%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной ротомер): δ 10,4 (ушир.с, 1H), 8,93 (ушир.с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,90 (м, 4H), 1,16 (д, J=7,2 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 486,0 (M+H⁺).

Пример 231.

Следуя общему способу F, образец A1 (0,150 г, 0,526 ммоль) и 1-изоцианатонафталин (0,100 г, 0,591 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(2-амино-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины (0,11 г, выход 40%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,16 (с, 1H), 9,10 (ушир.с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (м, 1H), 8,18 (д, J=9 Гц, 1H), 8,05 (ушир.д, J=8 Гц, 1H), 7,93 (ушир.д, J=8 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,65-7,45 (м, 4H), 7,31 (м, 4H), 3,56 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 455,0 ($M+H^+$).

Пример 232.

Следуя общему способу В, карбамат 3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-амин (0,100 г, 0,350 ммоль) и образец А30 (0,100 г, 0,306 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-изопропил-1-фенил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины (0,14 г, выход 72%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,89 (с, 1Н), 8,82 (с, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 7,91 (д, $J=9$ Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,50 (м, 4Н), 7,41 (м, 1Н), 7,10 (д, $J=12$ Гц, 1Н), 7,00 (м, 1Н), 6,31 (с, 1Н), 6,24 (с, 1Н), 4,14 (кв, $J=6$ Гц, 2Н), 2,85 (м, 4Н), 2,06 (с, 3Н), 1,20 (т, $J=6$ Гц, 3Н), 1,18 (д, $J=6$ Гц, 6Н);

МС (ESI) m/z : 554,2 ($M+H^+$).

Пример 233.

Для смешивания раствора соединения из примера В28 (0,200 г, 1,314 ммоль, 1,00 экв.) и пиридина (0,213 мл, 2,63 ммоль, 2,00 экв.) в CH_2Cl_2 (13 мл) при 0°C добавляли изопропенил хлорформат (0,158 мл, 1,446 ммоль, 1,10 экв.). Через 45 мин при 0°C завершившуюся реакцию разбавляли CH_2Cl_2 и промывали 3М HCl (2×). Объединенные водные растворы экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (1×). Объединенные органические вещества промывали H_2O (1×) и соевым раствором (1×), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали, получая неочищенный проп-1-ен-2-ил 3-циклопентилизоксазол-5-илкарбамат (0,41 г, выход 132%) в форме маслянистой жидкости, которую применяли, как указано в следующей реакции.

МС (ESI) m/z : 237,0 ($M+H$).

Проп-1-ен-2-ил 3-циклопентилизоксазол-5-илкарбамат (0,310 г, 1,312 ммоль), образец А39 (0,411 г, 1,312 ммоль) и 1-метилпирролидин (0,027 мл, 0,262 ммоль) объединяли в ТГФ (13 мл) и объединяли при нагревании при 60°C в течение ночи. После завершения реакции продукты охлаждали до комнатной температуры, наносили на пластинку и давали высохнуть. Неочищенный поодукт очищали путем хроматографии на колонке для отгона мелких фракций (10-75% EtOAc /гексаны), а затем путем обращенно-фазовой хроматографии (10-60% MeCN (м/0,1% ТФА)/ H_2O (м/0,1% ТФА)) с получением 1-(3-циклопентилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо [2,3- d] пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (75 мг, выход 12%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета после лиофилизации.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,30 (с, 1Н), 8,68 (ушир.с, 1Н), 8,61 (ушир.с, 1Н), 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,83 (ушир.кв, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,17 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 5,93 (с, 1Н), 3,60 (ушир.с, 3Н), 3,03-2,95 (м, 1Н), 2,90 (ушир.с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,96-1,90 (м, 2Н), 1,69-1,54 (м, 6Н);

МС (ESI) m/z : 492,3 ($M+H$).

Пример 234.

Аналогично тому, как описано для приготовления в примере 233, образец В29 (0,200 г, 1,203 ммоль, 1,00 экв.) и образец А39 (0,377 г, 1,203 ммоль) вступали в реакцию с образованием 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(1-метилциклопентил) изоксазол-5-ил)мочевины (107 мг, выход 18%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,30 (с, 1Н), 3,68 (ушир.с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,85 (ушир.кв, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,17 (д, $J=12,4$ Гц, 1Н), 5,97 (с, 1Н), 3,60 (ушир.с, 3Н), 2,95 (ушир.с, 3Н), 2,08 (с, 3Н), 1,95-1,91 (м, 2Н), 1,70-1,52 (м, 6Н), 1,23 (с, 3Н);

МС (ESI) m/z : 506,2 ($M+H$).

Пример 235.

Карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (100 мг, 0,446 ммоль), образец А31 (139 мг, 0,446 ммоль) и 1-метилпирролидин (9,27 мкл, 0,089 ммоль) объединяли в ТГФ (5 мл) и объединяли при нагревании до 60°C в герметичном флаконе с завинчивающейся крышкой в течение 24 ч. После завершения реакции продукты охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (5-45% MeCN (м/0,1% ТФА)/ H_2O (м/0,1% ТФА)). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и подвергали нейтрализации насыщенным раствором NaHCO_3 . Его экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (2×), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до получения сухого остатка. Его растворяли/переводили в суспензию в $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, замораживали и лиофилизировали до получения 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)мочевины (108 мг, выход 50,6%) в форме твердого вещества бежевого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,79 (с, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,91 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,65 (с, 1Н), 7,15 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н), 6,49 (ушир.с, 2Н), 6,44 (с, 1Н), 6,34 (с, 1Н), 4,09 (кв, $J=6,8$ Гц, 2Н), 2,07 (с, 3Н), 1,25 (с, 9Н), 1,20 (т, $J=6,8$ Гц, 3Н);

МС (ESI) m/z : 479,2 ($M+H$).

Пример 236.

Следуя общему способу В, карбамат 5-трет-бутилизоксазол-3-амин (108 мг, 0,480 ммоль) и образец А44 (150 мг, 0,480 ммоль) объединяли с получением промежуточного сульфида, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-

ил)фенил)мочевины (35 мг, 15% выход). Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (158 мг, 0,330 ммоль) и 2,0н. раствор метиламина в ТГФ (1,7 мл) объединяли и очищали путем хроматографии (колонка Biotaqe Si-25, 60-100% этилацетат/гекс) с получением 1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (49 мг, выход 32%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1,26 (с, 9H), 2,06 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,53-3,60 (м, 3H), 6,46 (с, 1H), 7,14-7,16 (м, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,65-7,80 (ушир.м, 1H), 8,60-8,65 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 9,47 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 462,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 237.

Следуя общему способу D, образец В40 (50 мг, 0,19 ммоль) и образец А12 (56 мг, 0,19 ммоль) в присутствии DPPA (46 мкл, 0,21 ммоль) и Et_3N (30 мкл, 0,21 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-морфолинпиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины. Ее обрабатывали водным раствором HCl (0,100М) с получением 1-(2-трет-бутил-4-морфолинпиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины гидрохлорида (14 мг, выход 13%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , основные изомеры): δ 9,17 (с, 1H), 8,90 (ушир.с, 1H), 8,65 (ушир.с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,30 (дд, $J=2$, 0 и 8,0 Гц, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,27 (м, 2H), 4,00 (м, 4H), 3,73 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 1,36 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 562,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 238.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,061 г, 0,33 ммоль) и образец А63 (0,116 г, 0,33 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,1 г, 0,97 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,14 г, 0,5 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-хлор-5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,045 г, выход 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,96-8,95 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,56 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,36-4,31 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,89 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,24-1,17 (м, 12H);

МС (ESI) m/z : 527,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 239.

Следуя общему способу D, 3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,055 г, 0,33 ммоль) и образец А63 (0,114 г, 0,33 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,1 г, 0,97 ммоль) и дифенилфосфарилазида (0,14 г, 0,5 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-д]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,037 г, выход 22%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,16 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,36-4,31 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,90 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 1,22 (т, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 513,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 240.

Следуя общему способу D, образец В45 (100 мг, 0,549 ммоль), триэтиламин (64 мг, 0,631 ммоль), образец А38 (164 мг, 0,549 ммоль) и дифенилфосфарилазид (174 мг, 0,631 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (81 мг, выход 30%). Ее превращали в соль мономезилат (91 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1,53 (с, 9H), 2,31 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 6,53 (с, 1H), 7,20-7,29 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 8,18-8,35 (ушир.с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,63 (ушир.с, 1H);

МС (ESI) m/z : 478,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 241.

Следуя общему способу D, образец В46 (124 мг, 0,525 ммоль), триэтиламин (61 мг, 0,604 ммоль), образец А38 (157 мг, 0,525 ммоль) и дифенилфосфарилазид (166 мг, 0,604 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (62 мг, выход 22%). Ее превращали в соль мономезилат (55 мг).

^1H ЯМР 1300 МГц, DMCO-d_6): δ 1,57 (м, 9H), 2,29 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 6,46 (с, 1H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 8,05 (ушир.с, 1H), 8,39-8,41 (м, 1H), 8,56 (д, 2H), 9,15 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 532,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 242.

Следуя общему способу F, образец А39 (75 мг, 0,239 ммоль) и циклопентилизоцианат (0,270 мл,

2,396 ммоль) объединяли с получением 1-циклопентил-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (81 мг, выход 80%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,59 (ушир.с, 1H), 8,05 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,81$ Гц, 1H), 7,80 (ушир.кв, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,05 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=7,21$ Гц, 1H), 3,87 (м, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,64-1,46 (м, 4H), 1,36-1,28 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 425,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 243.

Следуя общему способу В, карбамат соединения из примера В2 (114 мг, 0,480 ммоль) и образец А44 (150 мг, 0,480 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества светло-желтого цвета (217 мг, выход 92%).

МС (ESI) m/z : 492,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере А1, 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил) фенил)мочевину (217 мг, 0,441 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (2,2 мл, 4,41 ммоль) объединяли и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage C18-25, 10-100% ацетонитрил/вода) и нейтрализовывали 10% карбонатом натрия с образованием 1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(4-метил-3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (60 мг, выход 28%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,15 (с, 9H), 2,06 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,53-3,63 (м, 6H), 6,02 (с, 1H), 7,12-7,14 (м, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,66-7,80 (м, 2H), 8,42 (с, 1H), 8,58-8,68 (м, 1H), 8,79 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 475,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 244.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединение из примера В18 (0,150 г, 0,475 ммоль) и образец А64 (0,100г, 0,317 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-3-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,055 г, 36%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,20 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,88 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (м, 3H), 1,23 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 482,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 245.

Следуя общему способу D, образец В41 (60 мг, 0,22 ммоль) и образец А12 (65 мг, 0,22 ммоль) в присутствии DPPA (52 мкл, 0,26 ммоль) и Et_3N (34 мкл, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-(3-фторфенил)пиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (68 мг, выход 55%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 9,08 (с, 1H), 9,01 (ушир.с, 1H), 8,64 (ушир.с, 1H), 8,62 (ушир.с, 1H), 8,34 (дд, $J=2,0$ и 8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,59 (м, 3H), 7,38 (м, 1H), 7,28 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 2,90 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,37 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 571,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 246.

Следуя общему способу F, образец А12 (50 мг, 0,167 ммоль) и 3,5-диметилфенил изоцианат (0,025 мл, 0,175 ммоль) объединяли и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (MeCN (м/0,1% ТФА)/ H_2O (м/0,1% ТФА)) с получением 1-(3,5-диметилфенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (34 мг, выход 46%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,95 (ушир.с, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H), 8,57 (ушир.с, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83 (ушир.кв, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,64-6,61 (м, 1H), 3,60 (ушир.с, 3H), 2,93 (ушир.с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,22 (с, 3H);

МС (ESI) m/z : 447,0.

Пример 247.

Следуя общему способу F, образец А12 (50 мг, 0,167 ммоль) и 3,5-дихлорфенил изоцианат (0,024 мл, 0,175 ммоль) объединяли с получением 1-(3,5-дихлорфенил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (70 мг, выход 86%) в форме твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,42 (ушир.с, 1H), 8,75-8,68 (м, 2H), 8,39-8,37 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,84 (ушир.кв, 1H), 7,54-7,53 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,21-7,19 (м, 1H), 3,64 (ушир.с, 3H), 2,93 (ушир.с, 3H);

МС (ESI) m/z : 487,0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 489,0 ($\text{M}+2+\text{H}^+$).

Пример 248.

Следуя общему способу D, образец B45 (69 мг, 0,378 ммоль), триэтиламин (44 мг, 0,435 ммоль), образец A10 (125 мг, 0,378 ммоль) и дифенилфосфарилазид (120 мг, 0,435 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии (колонка Biotage Si-25, 50-100% этилацетат/гексан - 1200 мл), в результате получали 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину в форме твердого вещества желто-коричневого цвета (31 мг, 16% выход).

МС (ESI) m/z: 510,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (31 мг, 0,061 ммоль), м-ХПБК (19 мг, 0,079 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (0,4 мл) превращали в 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (15 мг, выход 50%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,60 (с, 9Н), 2,20 (с, 3Н), 2,35 (с, 3Н), 2,95 (с, 3Н), 3,60-3,70 (м, 3Н), 7,20-7,25 (м, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,70-7,90 (м, 1Н), 8,05 (м, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,55 (м, 1Н), 8,70-8,80 (м, 1Н);

МС (ESI) m/z: 493,0 (M+H⁺).

Пример 249.

Следуя общему способу D, хинолин-5-карбоксильную кислоту (92 мг, 0,529 ммоль), триэтиламин (64 мг, 0,635 ммоль), образец A22 (150 мг, 0,529 ммоль) и дифенилфосфарилазид (175 мг, 0,635 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтирицин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(хинолин-5-ил)мочевины. Ее превращали в соль дихлорид при использовании 4н. HCl/диоксана, 1-(5-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(хинолин-5-ил)мочевины дигидрохлорида (139 мг, выход 49%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,29 (т, 3Н), 4,37 (кв, 2Н), 7,40-7,43 (м, 2Н), 7,86-8,00 (м, 4Н), 8,29-8,35 (м, 2Н), 8,57 (д, 1Н), 8,75-8,80 (м, 1Н), 9,14-9,19 (м, 2Н), 9,29 (с, 1Н), 9,53 (с, 1Н), 10,01 (с, 1Н);

МС (ESI) m/z: 454,0 (M+H⁺).

Пример 250.

Следуя общему способу D, образец B46 (101 мг, 0,428 ммоль), триэтиламин (52 мг, 0,513 ммоль), образец A17

(150 мг, 0,428 ммоль) и дифенилфосфарилазид (141 мг, 0,513 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (230 мг, выход 92%).

МС (ESI) m/z: 584,0 (M+Na⁺).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (230 мг, 0,394 ммоль), м-ХПБК (126 мг, 0,512 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (1,97 мл, 3,94 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил) фенил) мочевины (127 мг, выход 56%).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 1,59 (с, 9Н), 2,92 (с, 3Н), 3,53-3,62 (м, 3Н), 7,55-7,65 (м, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,80-7,90 (м, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 3,15-8,25 (м, 1Н), 8,45-8,70 (м, 2Н), 9,25 (с, 1Н);

МС (ESI) m/z: 567,0 (M+H⁺).

Пример 251.

Следуя общему способу D, образец B42 (60 мг, 0,23 ммоль) и образец A12 (70 мг, 0,23 ммоль) в присутствии DPPA (55 мкл, 0,26 ммоль) и Et₃N (36 мкл, 0,26 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-(пиридин-3-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (78 мг, выход 60%).

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, основной изомер): δ 9,10 (с, 1Н), 9,02 (ушир.с, 1Н), 8,96 (м, 1Н), 8,75 (ушир.с, 1Н), 8,72 (дд, J=2,0, и 5,2 Гц, 1Н), 8,65 (ушир.с, 1Н), 8,35 (дд, J=2,0 и 7,6 Гц, 1Н), 8,19 (дт, J=1,6, и 7,6 Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,83 (м, 1Н), 7,61 (м, 1Н), 7,29 (м, 2Н), 3,62 (с, 3Н), 2,92 (д, J=4,0 Гц, 3Н), 1,40 (с, 9Н);

МС (ESI) m/z: 554,2 (M+H⁺).

Пример 252.

Следуя общему способу D, B46 (89 мг, 0,378 ммоль), триэтиламин (44 мг, 0,435 ммоль), образец A10 (125 мг, 0,378 ммоль) и дифенилфосфарилазид (120 мг, 0,435 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (124 мг, выход 58%).

МС (ESI) m/z: 564,0 (M+H⁺).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио))-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-

ил)фенил)мочевину (148 мг, 0,263 ммоль), м-ХПБК (81 мг, 0,328 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (1,3 мл) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (103 мг, выход 71%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,59 (с, 9H), 2,08 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 3,55-3,62 (м, 3H), 7,25-7,30 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,95-8,05 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,20-8,25 (м, 1H), 9,04 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 547,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 253.

Следуя общему способу D, образец B43 (50 мг, 0,18 ммоль) и образец A12 (54 мг, 0,18 ммоль) в присутствии DPPA (43 мкл, 0,20 ммоль) и Et_3N (28 мкл, 0,20 ммоль) объединяли с получением 1-(2-трет-бутил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (78 мг, выход 60%). Ее обрабатывали водным раствором HCl (0,100M) с получением 1-(2-трет-бутил-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины HCl (27 мг, выход 37%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 9,92 (с, 1H), 8,64 (ушир.с, 1H), 8,36 (дд, $J=1,2$ и 8,0 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 7,28 (м, 2H).

Пример 254.

Следуя общему способу F, образец A39 (50 мг, 0,160 ммоль) и 1-изоцианато-1,2,3,4-тетрагидронафталина (0,0275 мл, 0,175 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)мочевины (73 мг, выход 94%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,69-8,61 (м, 1H), 8,15 (ушир.с, 1H), 8,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,82 (ушир.кв, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,27-7,24 (м, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,95 (д, $J=8,41$ Гц, 1H), 4,81 (м, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 2,92 (ушир.с, 3H), 2,80-2,65 (м, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,91-1,87 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 3H);

МС (ESI) m/z : 487,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 255.

Следуя общему способу D, образец B45 (78 мг, 0,428 ммоль), триэтиламин (52 мг, 0,513 ммоль), образец A17 (150 мг, 0,428 ммоль) и дифенилфосфарилазид (141 мг, 3,513 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (80 мг, выход 35%).

МС (ESI) m/z : 530,02 (M^+).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере A1, 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (80 мг, 0,151 ммоль), м-ХПБК (47 мг, 0,189 ммоль) и 2,0н. метиламин в ТГФ (0,8 мл) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (48 мг, выход 62%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,49 (с, 9H), 2,27 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 3,49-3,56 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 7,49 (д, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,62-8,74 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 513,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 256.

Следуя общему способу D, образец B45 (84 мг, 0,460 ммоль), триэтиламин (56 мг, 0,552 ммоль), образец A30 (150 мг, 0,460 ммоль) и DPPA (152 мг, 0,552 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (52 мг, выход 22%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1,17 (т, 3H), 1,49 (с, 9H), 2,03 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 4,11 (кв, 2H), 6,23 (с, 1H), 7,05 (ушир.с, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,92 (д, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,40 (ушир.с, 1H);

МС (ESI) m/z : 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 257.

((R)-Аминоиндан гидрохлорид (81 мг, 0,475 ммоль) и трифосген (56,4 мг, 0,19 ммоль) объединяли в толуоле (5 мл) и объединяли при нагревании до 110°C. Через 3 ч образец A39 (100 мг, 0,319 ммоль) добавляли и реагенты нагревали в течение ночи при 110°C. Реагенты охлаждали до комнатной температуры, разбавляли H_2O и экстрагировали при помощи EtOAc (2×). Объединенные органические вещества промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×), H_2O (1×) и соевым раствором (1×), сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток растирали в порошок с CH_2Cl_2 /гексанами. Твердое вещество отбирали фильтрованием, хорошо промывали гексанами и сушили на фильтре, получая (R)-1-(2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (92 мг, выход 62%) в форме твердого вещества светло-

коричневого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,61 (с, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H), 7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (ушир.кв, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29-7,16 (м, 4H), 7,07 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 3,58 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.с, 3H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,77-1,67 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 473,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 258.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере 257, (S)-аминоиндан HCl (81 мг, 0,477 ммоль), трифосген (71,0 мг, 0,239 ммоль) и образец A39 (100 мг, 0,319 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций (EtOAc/гексаны) с получением (S)-1-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (41 мг, выход 27%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,61 (с, 1H), 8,19 (ушир.с, 1H), 7,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (ушир.кв, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,29-7,16 (м, 4H), 7,07 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,17-5,07 (м, 1H), 3,58 (ушир.с, 3H), 2,90 (ушир.с, 3H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,77-1,57 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 473,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 259.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат соединение из примера B18 (80 мг, 0,25 ммоль) и образец A36 (91 мг, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(7-(метиламино)-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (31 мг, выход 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 8,75 (ушир.с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,45 (дд, $J=2,0$ и 8,0 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,2-7,7 (м, 7H), 7,01 (кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 2,69 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,25 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 527,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 260.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат соединение из примера B18 (100 мг, 0,32 ммоль) и образец A21 (122 мг, 0,32 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (115 мг, выход 66%).

МС (ESI) m/z : 551,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (115 мг, 0,21 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 62 мг, 0,25 ммоль) и 2М метиламином (0,42 мл, 0,84 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (91 мг, выход 82%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 10,3 (с, 1H), 8,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,61 (ушир.с, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,79 (ушир.с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,18 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 5,94 (м, 1H), 2,91 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,98 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,24 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 534,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 261.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат соединение из примера B18 (100 мг, 0,32 ммоль) и образец A19 (120 мг, 0,32 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины (105 мг, выход 62%);

МС (ESI) m/z : 537,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогичной описанной в примере A1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (105 мг, 0,20 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 58 мг, 0,24 ммоль) и 2М метиламином (0,39 мл, 0,78 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины (61 мг, выход 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 10,4 (с, 1H), 8,80 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (м, 1H), 7,35 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 5,97 (м, 1H), 2,93 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,42 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,98 (м, 2H), 1,81 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 520,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 262.

Следуя общему способу D, образец B50 (0,361 г, 0,34 ммоль) и образец A38 (0,1 г, 0,34 ммоль) в присутствии триэтиламин (0,1 г, 1 ммоль) и DPPA (0,18 г, 0,67 ммоль) объединяли с получением 1-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,061 г, 38% выход).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,66 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,35-8,33 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,18-7,16 (м, 2H), 7,03-7,00 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 4,58-4,51 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 2,80 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,85-1,64 (м, 4H), 1,59-1,50 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 476,2 ($M+H^+$).

Пример 263.

Следуя общему способу F, 1-изоцианатонафталин (0,051 г, 0,3 ммоль) и образец А30 (0,1 г, 0,3 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,115 г, выход 77%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,16 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,08-8,04 (м, 2H), 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,67-7,58 (м, 3H), 7,47 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,21-4,16 (м, 2H), 2,89 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,25 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 496,3 ($M+H$).

Пример 264.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат образца В18 (100 мг, 0,32 ммоль) и образец А59 (110 мг, 0,32 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (90 мг, выход 56%).

МС (ESI) m/z : 511,0 ($M+H^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере А1, 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (87 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 50 мг, 0,20 ммоль) и 2М метиламином (0,34 мл, 0,68 ммоль) с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (48 мг, выход 57%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$, основной изомер): δ 10,4 (с, 1H), 8,82 (д, $J=2$, 0 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,42 (ушир.д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,85 (кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,36 (м, 2H), 6,14 (с, 1H), 5,83 (ушир.с, 1H), 2,97 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,66 (д, $J=6$, 4 Гц, 6H), 1,30 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 494,2 ($M+H^+$).

Пример 265.

Перемешивая раствор соединения из примера А39 (0,100 г, 0,319 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) при 0°C быстро добавляли 20 вес.% $COCl_2$ в PhMe (0,185 мл, 0,351 ммоль). Затем через 10 мин при 0°C добавляли Et_3N (0,200 мл, 1,436 ммоль). Реагенты перемешивали при 0°C в течение еще 10 мин и затем обрабатывали 8-метил-8-азобицикло-[3.2.1]октан-3-аминдигидрохлоридом (0,068 г, 0,319 ммоль). Реагенты перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реагенты обильно разбавляли CH_2Cl_2 и промывали соевым раствором (2×). Объединенные водные растворы снова экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (2×). Объединенные органические вещества промывали соевым раствором (1×), сушили (Na_2SO_4), фильтровали, выпаривали и очищали и путем обращенно-фазовой хроматографии ($MeCN$ (вес/0,1% ТФА)/ H_2O (вес/0,1% ТФА)). Соль ТФА, полученную таким образом, превращали в основание в присутствии смолы МП-карбонат с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(8-метил-8-азобицикло[3.2.1]октан-3-ил)мочевины (43 мг, выход 28%) в форме твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,37 (ушир.с, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 8,40 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,78 (ушир.кв, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,09 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,86-6,84 (м, 1H), 3,85-3,78 (м, 1H), 3,63-3,51 (ушир.с, 3H), 2,91 (ушир.с, 3H), 2,69 (ушир.с, 3H), 2,32-2,30 (м, 6H), 2,05 (с, 3H), 1,95-1,91 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 480,2 ($M+H^+$).

Пример 266.

Следуя общему способу F, 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (0,055 мл, 0,401 ммоль) и образец А58 (0,131 г, 0,401 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций ($EtOAc$ /гексаны), а затем и путем обращенно-фазовой хроматографии ($MeCN$ (вес/0,1% ТФА)/ H_2O (вес/0,1% ТФА)). Соль ТФА, полученную таким образом, превращали в свободное основание путем добавления смолы МП-карбонат с получением 1-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (70 мг, выход 34%) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,46 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,32 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 3H), 7,33-7,27 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 6,58 (ушир.с, 1H), 2,91 (ушир.с, 3H), 1,53 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 514,0 ($M+H^+$).

Пример 267.

Следуя общему способу F, циклогексилизотиоцианат (0,051 мл, 0,399 ммоль) и образец А58 (0,130 г, 0,399 ммоль) объединяли и очищали непосредственно путем обращенно-фазовой хроматографии ($MeCN$ (вес/0,1% ТФА)/ H_2O (вес/0,1% ТФА)) с образованием продукта с примесями после подщелачивания (2М Na_2CO_3) и экстракции в $EtOAc$. Продукт с примесями повторно очищали при помощи хроматографии с колонкой для отгона мелких ($EtOAc$ /гексаны) с получением 1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-

(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (40 мг, выход 22%) в форме ворсинчатого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,41 (с, 1H), 8,34 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,18 (ушир.с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,17-7,15 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,59 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,43 (ушир.с, 1H), 3,47-3,45 (м, 1H), 2,85 (д, $J=4,80$ Гц, 3H), 1,80-1,77 (м, 2H), 1,66-1,63 (м, 2H), 1,52 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,34-1,14 (м, 6H);

МС (ESI) m/z : 452,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 268.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере 265, образец A39 (0,100 г, 0,319 ммоль), 20 вес.% SOCl_2 в PhMe (0,185 мл, 0,351 ммоль) и 1-метилпиперидин-4-амин (0,036 г, 0,319 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-метилпиперидин-4-ил)мочевины (63 мг, выход 44%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,37 (ушир.с, 1H), 8,60 (ушир.с, 1H), 8,40 (ушир.с, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,78 (ушир.кв, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,09 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,86-6,84 (м, 1H), 3,69 (ушир.с, 3H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,22-3,08 (м, 4H), 2,91 (ушир.с, 3H), 2,81 (ушир.с, 3H), 2,040 (с, 3H), 2,02-1,79 (м, 4H);

МС (ESI) m/z : 454,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 269.

Следуя общему способу F, 1-изоцианатонафталин (0,045 г, 0,26 ммоль) и образец A24 (0,1 г, 0,3 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,062 г, выход 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,23 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,56-8,54 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,71-7,59 (м, 3H), 7,53 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36-7,34 (м, 2H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,23 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,92 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 482,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 270.

Следуя общему способу D, образец B47 (0,071 г, 0,3 ммоль) и образец A12 (0,1 г, 0,33 ммоль; DP-2201) в присутствии триэтиламин (0,09 г, 0,89 ммоль) и DPPA (0,16 г, 0,59 ммоль) объединяли с получением 1-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-5-изопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,075 г, выход 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,29 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 6,15-6,10 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,97 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,90-2,85 (м, 4H), 1,20 (д, $J=6,4$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 536,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 271.

Следуя общему способу D, образец B44 (70 мг, 0,19 ммоль) и образец A4 (60 мг, 0,19 ммоль) в присутствии DPPA (55 мкл, 0,21 ммоль) и Et_3N (30 мкл, 0,21 ммоль) объединяли с получением трет-бутил-4-(2-трет-бутил-5-(3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)уреидо)пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (50 мг, выход 39%). Его обрабатывали HCl (4,0M, в диоксане) с получением 1-(2-трет-бутил-4-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины гидрохлорида (40 мг, выход 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 9,72 (ушир.с, 1H), 9,66 (ушир.с, 1H), 8,82 (ушир.с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (дд, $J=1,6$ и $7,6$ Гц, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,38 (м, 2H), 4,44 (ушир.с, 2H), 4,29 (ушир.м, 4H), 3,35 (ушир.м, 4H), 1,47 (с, 9H), 1,31 (ушир.м, 3H);

МС (ESI) m/z : 575,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 272.

Следуя общему способу B, карбамат соединения из примера B31 (0,123 г, 0,493 ммоль) и образец A3 (0,130 г, 0,411 ммоль) объединяли с получением 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,068 г, 33%) в форме твердого вещества белого цвета.

МС (ESI) m/z : 508,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевину (0,068 г, 0,134 ммоль) и MeNH_2 (2,0M в ТГФ, 1,4 мл) объединяли с получением 1-(3-циклопентил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,013 г, 20%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,02 (с, 1H), 8,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,95 (м, 1H), 7,92 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 3,70-3,68 (м, 6H), 2,99-2,94 (м, 4H), 1,99-1,94 (м, 2H), 1,73-1,68 (м, 2H), 1,67-1,60 (м, 4H);

МС (ESI) m/z : 491,2 ($M+H^+$).

Пример 273.

Следуя общему способу D, 2-фтор-5-(трифторметил)бензойную кислоту (75 мг, 0,360 ммоль), DPPA (0,116 мл, 0,541 ммоль) и образец A58 (129 мг, 0,396 ммоль) объединяли и очищали при помощи хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций (10% EtOAc/гексанов до 100% EtOAc) с получением 1-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины (111 мг, выход 58%) в форме твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,37 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,63-8,61 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,37-8,35 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,41-7,38 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 6,96 (ушир.м, 1H), 6,44 (ушир.с, 1H), 2,86 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,53 (д, $J=6$, 8 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 532,0 ($M+H^+$).

Пример 274.

Следуя общему способу F, 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (0,1 мг, 0,534 ммоль) и образец A33 (0,093 мг, 0,267 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (0,115 мг, выход 81%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,45 (с, 1H), 8,17 (д, $J=9$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,08 (ушир.с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,18 (кв, $J=6$ Гц, 2H), 2,89 (ушир.с, 3H), 1,24 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 534,0 ($M+H^+$).

Пример 275.

Следуя общему способу F, 1-хлор-4-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (0,100 г, 0,451 ммоль) и образец A24 (0,141 г, 0,451 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины (0,172 г, выход 7%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,54 (с, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (м, 1H), 8,14 (ушир.с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,38-7,26 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,18 (кв, $J=6$ Гц, 2H), 2,89 (д, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,25 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 534,0 ($M+H^+$).

Пример 276.

Следуя общему способу F, 1-изоцианатобензол (0,05 г, 0,420 ммоль) и образец A33 (0,146 г, 0,420 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-фенилмочевины (0,180 г, выход 92%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,16 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,08 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,18 (кв, $J=5$ Гц, 2H), 2,89 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,24 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 466,0 ($M+H^+$).

Пример 277.

Следуя общему способу D, 2,3-дифторбензойную кислоту (0,100 г, 0,633 ммоль) и образец A33 (0,219 г, 0,633 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2,3-дифторфенил)мочевины (0,172 г, выход 54%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,27 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,22 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,18-7,00 (м, 3H), 6,27 (с, 1H), 4,17 (кв, $J=6$ Гц, 2H), 2,90 (д, $J=5,5$ Гц, 3H), 1,24 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 502,0 ($M+H^+$).

Пример 278.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере 265, образец A39 (100 мг, 0,319 ммоль), 20% $SOCl_2$ в PhMe (0,185 мл, 0,351 ммоль) и 4-аминотетрагидропиран (32,3 мг, 0,319 ммоль) объединяли и очищали непосредственно путем обращенно-фазовой хроматографии (MeCN (вес/0,1% ТФА)/ H_2O (вес/0,1% ТФА)) с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)мочевины (46 мг, выход 33%) в форме почти белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,60 (ушир.с, 1H), 8,13 (ушир.с, 1H), 7,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,83 (ушир.кв, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,06 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,81-3,76 (м, 2H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 3,39-3,33 (м, 2H), 2,90 (ушир.с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,79-1,76 (м, 2H), 1,38-1,30 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 441,2 ($M+H^+$).

Пример 279.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере 265, образец A39 (0,100 г, 0,319 ммоль), 20 вес.% $SOCl_2$ в PhMe (0,185 мл, 0,351 ммоль) и 1-Cbz-4-аминопиперидин (0,075 г, 0,319 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций (EtOAc/гексаны) с получе-

нием бензил-4-(3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилата (80 мг, выход 44%) в форме твердого вещества белого цвета.

МС (ESI) m/z : 574,2 ($M+H^+$).

Бензил-4-(3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)уреидо)пиперидин-1-карбоксилат (80 мг, 0,139 ммоль) гидрогенизировали (1 атм) в MeOH (5 мл) более 10% Pd/C (50% H₂O) (98 мг, 0,046 ммоль). Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через целит, обильно промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали до высушивания. Неочищенный продукт очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (MeCN (вес/0,1%ТФА)/H₂O (вес/0,1% ТФА)) с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(пиперидин-4-ил)мочевины в форме соли трифторуксусной кислоты (12 мг, выход 15%) в форме твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,54 (ушир.с, 1H), 8,38 (ушир.м, 1H), 8,14 (ушир.м, 1H), 8,03 (ушир.с, 1H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,02 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,59 (ушир.с, 3H), 3,15-3,13 (м, 2H), 2,97-2,92 (м, 2H), 2,90 (ушир.с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,93-1,89 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 440,2 ($M+H^+$).

Пример 280.

Следуя общему способу C, TROC-карбамат B18 (80 мг, 0,25 ммоль) и образец A58 (83 мг, 0,254 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (43 мг, выход 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,4 (с, 1H), 8,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,51 (ушир.с, 1H), 8,42 (дд, J=1,6 и 7,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,06 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 6,52 (ушир.с, 1H), 6,16 (с, 1H), 2,94 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,62 (д, J=7,2 Гц, 6H), 1,32 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 493,2 ($M+H^+$).

Пример 281.

Следуя общему способу F, образец A24 (100 мг, 0,320 ммоль) и α,α,α-трифтор-м-толилизотиоцианата (0,066 мл, 0,480 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций (5% EtOAc/гексанов до 100% EtOAc) с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины (8 мг, выход 5%) в форме твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,47 (с, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67-7,62 (м, 3H), 7,34-7,24 (м, 2H), 7,01 (ушир.кв, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,16 (кв, J=6,4 Гц, 2H), 2,86 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,23 (т, J=6,4 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 500,3 ($M+H^+$).

Пример 282.

Следуя общему способу F, 1-изоцианатобензол (0,036 г, 0,302 ммоль) и образец A58 (0,1 г, 0,302 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-фенилмочевины (0,94 г, выход 70%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,03 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (д, J=8 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,32 (м, 4H), 7,03 (м, 2H), 6,50 (ушир.с, 1H), 3,40 (с, 1H), 2,91 (д, J=6 Гц, 3H), 1,60 (д, J=6 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 446,3 ($M+H^+$).

Пример 283.

Следуя общему способу B, карбамат соединения из примера B48 (0,084 г, 0,401 ммоль) и образец A12 (0,060 г, 0,20 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)мочевины (0,074 г, 82%) в форме твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,82 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,58 (д, J=1, 6 Гц, 1H), 8,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96-7,79 (м, 3H), 7,46 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,99 (м, 3H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 1H);

МС (ESI) m/z : 451,2 ($M+H^+$).

Пример 284.

Следуя общему способу F, 1-изодианатонафталин (0,05 г, 0,29 ммоль) и образец A33 (0,1 г, 0,29 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,121 г, выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,26 (ушир.с, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=7,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,71-7,58 (м, 4H), 7,51 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (кв, J=4,8 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,20 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,92 (д, J=4,8 Гц, 3H), 1,27 (т, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 516,0 ($M+H^+$).

Пример 285.

Следуя общему способу D, 2-фтор-5-(трифторметил)бензойную кислоту (75 мг, 0,360 ммоль), DPPA (0,116 мл, 0,541 ммоль) и образец A24 (124 мг, 0,396 ммоль) объединяли и очищали путем хроматографии с колонкой для отгона мелких фракций (5% EtOAc/гексанов до 100% EtOAc) с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины (66 мг, выход 35%) в форме твердого вещества белого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,38 (ушир.с, 1H), 9,18 (ушир.с, 1H), 8,64-8,62 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,01 (ушир.кв, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,17 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,86 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,23 (т, $J=7,6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 518,2 ($M+H^+$).

Пример 286.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-илкарбамат (0,06 г, 0,25 ммоль) и образец A24 (0,08 г, 0,25 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,08 г, выход 64%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,16 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,13-7,10 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 4,28-4,22 (м, 2H), 2,34 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,46 (с, 9H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 496,3 ($M+H^+$).

Пример 287.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-илкарбамат (0,07 г, 0,3 ммоль), и образец A30 (0,096 г, 0,29 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,09 г, выход 60%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,12 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,28 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,25 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,96 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,31 (т, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 510,2 ($M+H^+$).

Пример 288.

Следуя общему способу D 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксильную кислоту (0,051 г, 0,28 ммоль) и образец A58 (0,09 г, 0,28 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,06 г, 0,56 ммоль) и DPPA (0,15 г, 0,56 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,085 г, выход 60%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,00 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44-8,42 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,07-7,04 (м, 1H), 6,52 (ушир.с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,94 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,61 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,28 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 506,2 ($M+H^+$).

Пример 289.

Следуя общему способу D, образец B50 (0,041 г, 0,23 ммоль) и образец A12 (0,069 г, 0,23 ммоль) объединяли с получением 1-(1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,033 г, 30%) в форме твердого вещества коричневого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 8,82 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,58 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,96-7,79 (м, 3H), 7,47 (с, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 4,70 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,99 (м, 3H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,86-1,82 (м, 2H), 1,71-1,97 (м, 2H);

МС (ESI) m/z : 477,2 ($M+H^+$).

Пример 290.

Следуя общему способу В, проп-1-ен-2-ил-5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-илкарбамат (0,081 г, 0,33 ммоль) и образец A49 (0,11 г, 0,33 ммоль) объединяли с получением 1-(5-трет-бутил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины в форме твердого вещества белого цвета (0,09 г, выход 52%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 11,17 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,42 (ушир.с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 5,89 (ушир.с, 1H), 3,00 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 1,69 (д, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,47 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 511,2 ($M+H^+$).

Пример 291.

Следуя общему способу В, карбамат соединения из примера B19 (70 мг, 0,31 ммоль) и образец A36 (80 мг, 0,28 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(7-(метиламино)-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (55 мг, выход 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,80 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,58 (ушир.с, 1H), 8,53 (дд, $J=1,6$ и $7,6$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,64 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,33 (м, 2H), 7,08 (кв, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,78 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), 1,57 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 526,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 292.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В20 (80 мг, 0,27 ммоль) и образец А36 (96 мг, 0,27 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(7-(метиламино)-2-оксо-1-фенил-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (55 мг, выход 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,4 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,52 (дд, $J=1,6$ и $7,6$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (м, 3H), 7,41 (м, 4H), 7,09 (кв, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,77 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,28 (д, $J=6,8$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 513,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 293.

Следуя общему способу F, 3-(трифторметил)фенилизотиоцианат (50 мг, 0,274 ммоль) и образец А40 (70 мг, 0,274 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-5-(2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил) фенил) мочевины (69 мг, выход 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,2 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,44 (м, 2H), 8,16 (с, 1H), 8,05 (ушир.с, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,41 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,22 (д, $J=5,6$ Гц, 1H);

МС (ESI) m/z : 443,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 294.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В20 (0,145 г, 0,482 ммоль) и образец А26 (0,075 г, 0,0241 ммоль) объединяли с получением 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (0,0612 г, 55%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,44 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,01 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,31 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,04-2,99 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,30 (д, $J=7,2$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 465,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 295.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В20 (0,145 г, 0,482 ммоль) и образец А30 (0,079 г, 0,0241 ммоль) объединяли с получением 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (0,017 г, 15%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,31 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,17 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,01 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 4H), 2,09 (с, 3H), 1,24-1,16 (м, 9H);

МС (ESI) m/z : 479,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 296.

Следуя общему способу С, ТРОС-карбамат соединения из примера В18 (0,152 г, 0,483 ммоль) и образец А62, (0,079 г, 0,241 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-3-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (0,0423 г, 36%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,25 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 6,28 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 4,18 (м, 2H), 2,90 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,27-1,19 (м, 12H);

МС (ESI) m/z : 495,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 297.

Суспензию 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины из примера 96 (15 мг, 0,030 ммоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) обрабатывали м-ХПБК (70%, 8,94 мг, 0,036 ммоль). Через 30 мин добавляли метанол (0,050 мл, 1,2 ммоль) и триэтиламин (0,020 мл, 0,14 ммоль) и образованную в результате смесь нагревали до 40°C в течение ночи. Реагенты концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии с получением 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(2-метокси-8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил) мочевины (8,6 мг, выход 59%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,32 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,93 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,20 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,21 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 481,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 298.

Следуя общему способу F, образец А33 (100 мг, 0,288 ммоль) и циклогексила изотиоцианат (0,074 мл, 0,577 ммоль) вступали в реакцию с образованием 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-циклогексилмочевины (37 мг, выход 27%) в форме твер-

дого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,39 (с, 1H), 8,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,41 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,30 (ушир.с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,61-6,58 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,08 (кв, $J=6,81$ Гц, 2H), 3,40 (ушир.м, 1H), 2,83 (с, 3H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,61-1,55 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 1H), 1,25-1,05 (м, 5H), 1,15 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 472,2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 474,2 ($\text{M}+2\text{H}^+$).

Пример 299.

По аналогии с примером A11, образец A41 (125 мг, 0,363 ммоль), м-ХПБК (107 мг, 0,436 ммоль) и 2М MeNH_2 в ТГФ вступали в реакцию с образованием 6-(5-амино-4-фтор-2-метилфенил)-8-этил-2-(метиламино)пиридо[2,3- d]пиримидин-7(8H)-она (67 мг, 0,205 ммоль) который, в свою очередь, реагировал в соответствии с общим методом F с циклогексилизотиоцианатом (0,105 мл, 0,822 ммоль) с получением 1-циклогексил-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (11 мг, выход 12%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,60 (ушир.с, 1H), 8,11-8,09 (м, 1H), 7,94-7,92 (м, 1H), 7,79 (ушир.м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,33 (ушир.кв, 2H), 3,43-3,37 (м, 1H), 2,38 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,77-1,73 (м, 2H), 1,65-1,60 (м, 2H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,34-1,05 (м, 5H), 1,22 (ушир.т, 3H);

МС (ESI) m/z : 453,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 300.

Согласно общему методу F, образец A26 (0,100 г, 0,320 ммоль) и циклогексила изотиоцианат (0,041 мл, 0,320 ммоль) вступали в реакцию с образованием 1-циклогексил-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (77 мг, выход 55%) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,38 (с, 1H), 8,10 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,06-7,02 (м, 2H), 6,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,85 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,73-1,56 (м, 2H), 1,48-1,45 (м, 1H), 1,38-1,09 (м, 5H);

МС (ESI) m/z : 438,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 301.

Согласно общему методу В, образец В39 (125 мг, 0,66 ммоль) и образец A26 (114 мг, 0,366 ммоль) вступали в реакцию с образованием 1-(1-трет-бутил-1H-индазол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (77 мг, выход 40%) в форме твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,04 (ушир.с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,09 (дд, $J=8,4$ и 14,0 Гц, 1H), 7,77 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,37 (дд, $J=7,6$ и 15,6 Гц, 1H), 7,20 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5,2$ Гц, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,72 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 528,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 302.

Согласно общему методу В, образец В39 (125 мг, 0,66 ммоль) и образец A28 (138 мг, 0,415 ммоль) вступали в реакцию с образованием 1-(1-трет-бутил-1H-индазол-3-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (47 мг, выход 21%) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,15 (ушир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=4,4$ и 8,8 Гц, 1H), 7,62 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,86 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 1,72 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 548,3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 550,3 ($\text{M}+2\text{H}^+$).

Пример 303.

Следуя общему способу D, 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксильную кислоту (50 мг, 0,27 ммоль) и образец A19 (0,10 г, 0,27 ммоль) в присутствии DPPA (65 мкл, 0,30 ммоль) и Et_3N (42 мкл, 0,30 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевину (150 мг, 0,27 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 74 мг, 0,30 ммоль), а затем 2М метиламином (1,4 мл) с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевины (67 мг, выход 46%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 9,04 (с, 1H), 8,94 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,76 (ушир.с, 1H), 8,46 (ушир.д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,74 (ушир.кв, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,38 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 6,04 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,01 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,49 (ушир.с, 1H), 2,33 (ушир.с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,11 (ушир.с, 2H), 1,90 (ушир.с, 2H), 1,74 (ушир.с, 2H), 1,31 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 533,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 304.

Следуя общему способу D, образец B45 (100 мг, 0,549 ммоль), триэтиламин (64 мг, 0,631 ммоль), образец A58 (179 мг, 0,549 ммоль) и DPPA (174 мг, 0,631 ммоль) объединяли с получением 1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины (101 мг, выход 36%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,68 (д, 6H), 1,69 (с, 9H), 2,46 (с, 3H), 3,00 (д, 3H), 4,16-4,18 (геп, 1H), 6,58 (ушир.с, 1H), 7,11 (ушир.с, 1H), 7,35-7,38 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,49-8,51 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,69 (ушир.с, 1H);

МС (ESI) m/z : 506,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 305.

Следуя общему способу D, образец B49 (134 мг, 0,501 ммоль), триэтиламин (58 мг, 0,577 ммоль), образец A13 (135 мг, 0,501 ммоль) и DPPA (159 мг, 0,577 ммоль) объединяли и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (колонка Biotage C18-25, 30-100% ацетонитрил/вода) с получением 1-(2-фтор-5-(8-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(2-метил-4-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-5-ил)мочевины (34 мг, выход 12%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 2,60 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,55 (с, 1H), 7,30-7,32 (м, 2H), 7,41-7,42 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,91 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,47-8,49 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 9,05 (ушир.с, 1H), 9,10-9,25 (м, 2H), 9,11 (с, 1H);

МС (ESI) m/z : 535,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 306.

Согласно общему методу D, 2,3-дифторбензойная кислота (0,030 г, 0,190 ммоль) реагировала с DPPA (0,0104 г, 0,380 ммоль) в присутствии триэтиламина (0,058 г, 0,569 ммоль) в диоксане (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего ее обрабатывали образцом A49 (0,062 г, 0,190 ммоль) при 80°C в течение 2 ч с получением 1-(2,3-дифторфенил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,065 г, выход 71%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,31 (ушир.с, 1H), 9,18 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,47 (ц, $J=7$ Гц, 1H), 8,07 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,36 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,21 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,67 (д, $J=6$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 483,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 307.

Согласно общему методу G 2,2,2-трихлорэтил-пиридин-3-илкарбамат (0,060 г, 0,223 ммоль) вступал в реакцию с образцом A49 (0,073 г, 0,223 ммоль) в присутствии N-метилпирролидина (0,019 г, 0,223 ммоль) в диоксане (3 мл) при 90°C в течение 15 ч с получением 1-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(пиридин-3-ил)мочевины (0,025 г, выход 25%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,34 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,68 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,43 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,40 (дд, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,37 (м, 2H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,67 (д, $J=6$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 448,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 308.

Согласно общему методу F 1-изоцианато-3-(трифторметил)бензол (0,060 г, 0,321 ммоль) вступал в реакцию с образцом A49 (0,060 г, 0,183 ммоль) в хлориде метилена (2 мл) в течение 6 ч с получением 1-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил) фенил)мочевины (0,090 г, выход 95%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,52 (с, 1H), 8,79 (ушир.с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,43 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,67 (д, $J=6$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 515,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 309.

Согласно общему методу F 1-изоцианатсбензол (0,050 г, 0,420 ммоль) вступал в реакцию с образцом A49 (0,060 г, 0,183 ммоль) в хлориде метилена (2 мл) в течение 6 ч с получением 1-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-фенилмочевины (0,065 г, выход 79%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,18 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,48 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,38 (м, 4H), 7,10 (м, 1H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,67 (д, $J=6$ Гц, 6H);

МС (ESI) m/z : 447,3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 310.

Согласно общему методу F 1-изоцианатонафталин (0,060 г, 0,355 ммоль) вступал в реакцию с образцом A49 (0,060 г, 0,183 ммоль) в хлориде метилена (2 мл) в течение 6 ч с получением 1-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(нафталин-1-ил) мочевины (0,070 г, выход 42%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,28 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,57 (д, J=8 Гц, 1H), 8,27 (д, J=9 Гц, 1H), 8,17 (м, 1H), 8,04 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77-7,55 (м, 4H), 7,37 (м, 2H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, J=5 Гц, 3H), 1,67 (д, J=6 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 497,2, (M+H⁺).

Пример 311.

Согласно общему методу F 1-хлор-4-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (0,06 г, 0,271 ммоль) вступал в реакцию с образцом А49 (0,06 г, 0,183 ммоль) в хлориде метилена (2 мл) в течение 6 ч с получением 1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,080 г, выход 80%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,62 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,40 (д, J=8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,71 (с, 2H), 7,40 (м, 2H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, J=5 Гц, 3H), 1,67 (д, J=6 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 549,0 (M+H⁺).

Пример 312.

Согласно общему методу F 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил)бензол (0,060 г, 0,293 ммоль) вступал в реакцию с образцом А49 (0,06 г, 0,183 ммоль) в хлориде метилена (2 мл) в течение 6 ч с получением 1-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины (0,075 г, выход 48,2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,51 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,76 (м, 2H), 8,50 (д, J=8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, J=5 Гц, 3H), 1,67 (д, J=6 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 533,0 (M+H⁺).

Пример 313.

Согласно общему методу F 3-изоцианатобензонитрил (0,06 г, 0,416 ммоль) вступал в реакцию с образцом А49 (0,06 г, 0,183 ммоль) в хлориде метилена (2 мл) в течение 6 ч с получением 1-(3-цианофенил)-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,068 г, выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,51 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,43 (д, J=8 Гц, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (м, 1H), 7,75 (м, 1H), 7,60 (т, J=8 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 5,85 (ушир.с, 1H), 2,90 (д, J=5 Гц, 3H), 1,67 (д, J=6 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 472,2 (M+H⁺).

Пример 314.

Согласно общему методу F изоцианатоциклогексан (0,050 г, 0,399 ммоль) вступал в реакцию с образцом А49 (0,070 г, 0,214 ммоль) в пиридине (2 мл) при 50°C в течение 3 ч с получением 1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(8-изопропил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,03 г, выход 31%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,74 (с, 1H), 8,47 (д, J=9 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,27 (м, 2H), 6,72 (д, J=9 Гц, 1H), 5,87 (ушир.с, 1H), 3,58 (м, 1H), 3,00 (д, J=5 Гц, 3H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,70 (д, J=6 Гц, 6H);

МС (ESI) m/z: 453,3 (M+H⁺).

Пример 315.

Согласно общему методу F изоцианатоциклогексан (0,050 г, 0,399 ммоль) вступал в реакцию с образцом А12 (0,070 г, 0,234 ммоль) в пиридине (2 мл) при 50°C в течение 3 ч с получением 1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевины (0,045 г, выход 45%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,76 (с, 1H), 8,50 (д, J=9 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 7,88 (с, 2H), 7,29 (м, 2H), 6,72 (д, J=9 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,58 (м, 1H), 3,00 (д, J=5 Гц, 3H), 1,95-1,20 (м, 10H);

МС (ESI) m/z: 425,2 (M+H⁺).

Пример 316.

Согласно общему методу F изоцианатоциклогексан (0,100 г, 0,799 ммоль) вступал в реакцию с образцом А28 (0,100 г, 0,301 ммоль) в пиридине (2 мл) при 50°C в течение 2 ч с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-циклогексилмочевины (0,082 г, выход 60%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,39 (с, 1H), 8,32 (ушир.с, 1H), 8,17 (д, J=9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,43 (д, J=11,5 Гц, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,62 (д, J=8 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,41 (м, 1H), 2,86 (д, J=5 Гц, 3H), 1,85-1,45 (м, 5H), 1,35-1,20 (м, 5H);

МС (ESI) m/z: 458,1 (M+H⁺).

Пример 317.

Согласно общему методу F 1-изоцианатсбензол (0,050 г, 0,420 ммоль) вступал в реакцию с образцом А28 (0,070 г, 0,210 ммоль) в этилацетате (2 мл) в течение 13 ч с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-фенилмочевины (0,080 г, выход

84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,08 (с, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,17 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,53 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 452,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 318.

Согласно общему методу F 1-изоцианатонафталин (0,050 г, 0,296 ммоль) вступал в реакцию с образцом A28 (0,070 г, 0,210 ммоль) в этилацетате (2 мл) при комнатной температуре в течение 13 ч с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины (0,07г, выход 67%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,18 (с, 2H), 8,40 (с, 1H), 8,26 (д, $J=9$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=7$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,60 (м, 3H), 7,43 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 502,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 319.

Согласно общему методу F 1-хлор-4-изоцианато-2-(трифторметил)бензол (0,070 г, 0,316 ммоль) вступал в реакцию с образцом A28 (0,070 г, 0,210 ммоль) в этилацетате (2 мл) в течение 13 ч с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевины (0,104г, выход 89%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,54 (с, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,12 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,12 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 555,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 320.

Согласно общему методу F 1-фтор-2-изоцианато-4-(трифторметил) бензол (0,070 г, 0,341 ммоль) вступал в реакцию с образцом A28 (0,070 г, 0,210 ммоль) в этилацетате (2 мл) в течение 13 ч с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины (0,095г, выход 84%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (ушир.с, 1H), 9,31 (ушир.с, 1H), 8,57 (дд, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,58 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 538,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 321.

Согласно общему методу F 3-изоцианатобензонитрил (0,050 г, 0,347 ммоль) вступал в реакцию с образцом A28 (0,070 г, 0,210 ммоль) в этилацетате (2 мл) в течение 13 ч с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-цианопенил)мочевины (0,090г, выход 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,42 (с, 1H), 8,86 (ушир.с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,17 (д, $J=9$ Гц, 1H), 7,99 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,63 (м, 1H), 7,58 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7$ Гц, 1H), 7,45 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 477,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 322.

Следуя общему способу D, 2, 3-дифторбзойную кислоту (0,071 г, 0,449 ммоль), триэтиламин (0,091 г, 0,898 ммоль), DPPA (0,124 г, 0,449 ммоль) и образец A28 (0,100 г, 0,299 ммоль) объединяли с получением 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,3-дифторфенил)мочевины (0,070 г, выход 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,26 (ушир.с, 1H), 9,22 (ушир.с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, $J=10$ Гц, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57 (д, $J=12$ Гц, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 488,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 323.

Согласно общему методу F изоцианатоциклогексан (0,100 г, 0,799 ммоль) вступал в реакцию с образцом A62 (0,100 г, 0,304 ммоль) в пиридине (2 мл) в течение 3 ч при 50°C с получением 1-(4-хлор-3-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-циклогексилмочевины (0,075 г, выход 54%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,46 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,32 (ушир.с, 2H), 7,04 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 6,11 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,15 (кв, $J=6$ Гц, 2H), 3,43 (м, 1H), 2,86 (д, $J=5$ Гц, 3H), 1,85-1,50 (м, 5H), 1,35-1,20 (м, 5H), 1,20 (т, $J=6$ Гц, 3H);

МС (ESI) m/z : 454,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 324.

Согласно общему методу C 2,2,2-трихлорэтил 3-изопропилизоксазол-5-илкарбамат (0,077 г, 0,255 ммоль) вступал в реакцию с образцом A62 (0,070 г, 0,213 ммоль) в диоксане (2 мл) в присутствии N-

метилпирролидина (0,018 г, 0,213 ммоль) при 80°C в течение 4 ч с получением 1-(4-хлор-3-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-изопропилизоксазол-5-ил)мочевины (0,080 г, выход 78%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 10,2 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,54 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,25 (с, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,15 (кв, $J=6$ Гц, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,87 (д, $J=6$ Гц, 3H), 1,20 (м, 9H);

МС (ESI) m/z : 481,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Пример 325.

Следуя общему способу D 3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксильную кислоту (50 мг, 0,27 ммоль) и образец A21 (0,102 г, 0,27 ммоль) в присутствии DPPA (65 мкл, 0,30 ммоль) и Et_3N (42 мкл, 0,30 ммоль) объединяли с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины.

Следуя процедуре, аналогично описанной в примере A1, 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевину (150 мг, 0,27 ммоль) обрабатывали м-ХПБК (70 вес.%, 74 мг, 0,30 ммоль), а затем 2М метиламином (1,4 мл) с получением 1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(5-(8-циклопентил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины (85 мг, выход 58%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , основной изомер): δ 9,00 (с, 1H), 8,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,71 (ушир.с, 1H), 8,04 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (кв, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,26 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 6,06 (ушир.м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,01 (д, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,42 (ушир.с, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,07 (ушир.с, 2H), 1,90 (ушир.с, 2H), 1,72 (ушир.с, 2H), 1,29 (с, 9H);

МС (ESI) m/z : 547,2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Приведенные ниже примеры получены способами, описанными в схемах 1-12, общих способах A-G, приведенных выше примерах, и способами, описанными в WO 2006/071940.

1-(3-трет-бутил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)мочевина,

1-(1-(2-(диметиламино)этил)-5-изопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевина,

1-(5-трет-бутил-4-метилизоксазол-3-ил)-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевина,

1-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-изопропилмочевины,

(R)-1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевина,

1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(1-(пиридин-3-ил)этил)мочевина,

1-(2-фтор-5-(1-(2-гидроксиэтил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)-3-изопропилмочевины,

1-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевина,

1-(2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина,

1-(2-фтор-5-(8-(2-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевина,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-

циклогексилмочевина,

1-циклогексил-3-(2,4-дифтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(4-циано-2-фтор-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-

циклогексилмочевина,

1-циклогексил-3-(5-(8-этил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)-2-фторфенил)мочевина,

1-циклогексил-3-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(8-(2-гидроксиэтил)-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)мочевина,

1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-((1R,2R)-2-метилциклогексил)мочевина,

1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-((1S,2S)-2-метилциклогексил)мочевина и

1-(2-фтор-4-метил-5-(8-метил-2-(метиламино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-3-((1r,4r)-4-метилциклогексил)мочевина.

Приведенные ниже примеры получены способами, описанными в схемах 1-12, общих способах A-G, приведенных выше примерах, и способами, описанными в WO 2006/071940.

1-(4-трет-бутилтиофен-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевина,

1-(4-трет-бутил-3-метилтиофен-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевина,

1-(4-трет-бутил-3-циклотиофен-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевина,

1-(4-трет-бутил-3-фтортиофен-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-

ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-3-метилтиофиен-2-ил)-3-(2-фтор-5-(1-(2-гидроксиэтил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-2-метил-1Н-пиррол-3-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-1Н-пиррол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-4-хлор-1Н-пиррол-3-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-3-хлор-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-

ил) -4-метилфенил) мочеви́на,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил) мочеви́на,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(2-фтор-5-(1-(2-гидроксиэтил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил) мочеви́на,

1-(2-трет-бутилоксазол-5-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-(2-гидроксиэтил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(5-трет-бутилизоксазол-3-ил)-3-(2-фтор-5-(1-(2-гидроксиэтил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил) мочеви́на,

1-(5-трет-бутил-4-метилизоксазол-3-ил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутилфуран-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-3-хлорфуран-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-3-фторфуран-2-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-трет-бутил-3-метилфуран-2-ил)-3-(2-фтор-5-(1-(2-гидроксиэтил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) 4-метилфенил) мочеви́на,

1-циклопропил-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-

дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3-изопропилмочевины,

(R) -1- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (1-фенилэтил) мочевины,

1- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (1- (пиридин-3-ил) этил) мочевины,

1- (5- (1-циклопентил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фтор-4-метилфенил) -3-изопропилмочевины,

1- (2-фтор-5- (1- (3R) -3-гидроксициклопентил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) -3-изопропилмочевины,

1- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (4-метил-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (2, 4-дифтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (5- (1-этил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фторфенил) -3- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (4-фтор-5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (4-хлор-2-фтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (5- (трифторметил) пиридин-3-ил) мочевины,

1- (5- (7-амино-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фтор-4-метилфенил) -3- (3- (трифторметил) фенил) мочевины,

1- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) -3- (3-

(трифторметил) фенил) мочевина,

1- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (2-фтор-5-

(трифторметил) фенил) мочевина,

1- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) 4-метилфенил) -3- (2-фтор-5-

(трифторметил) фенил) мочевина,

1- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3- (2-фтор-5-

(трифторметил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5- (гидроксиметил) -1Н-пиразол-4-ил) -3- (4-хлор-2-фтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5- (гидроксиметил) -1Н-пиразол-4-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5- (гидроксиметил) -1Н-пиразол-4-ил) -3- (2,4-дифтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5- (1-гидроксиэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -3- (4-хлор-2-фтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5- (1-гидроксиэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5- (1-гидроксиэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -3- (2,4-дифтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5-этил-1Н-пиразол-4-ил) -3- (4-хлор-2-фтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5-этил-1Н-пиразол-4-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевина,

1- (1-трет-бутил-5-этил-1Н-пиразол-4-ил) -3- (2,4-дифтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-

ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(1-трет-бутил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(2,4-дифтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(5-(1-циклопентил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-((3R)-3-гидроксициклопентил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-((3R)-3-гидроксициклопентил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил) мочеви́на,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-(1-гидроксипропан-2-ил)-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил)-3-циклогексилмочеви́на,

1-циклогексил-3-(2,4-дифтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочеви́на,

1-(4-циано-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-

дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3-циклогексилмочевина,
 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-
 дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3-((1R, 2R) -2-
 метилциклогексил) мочеви́на,
 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-
 дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3-((1S, 2S) -2-
 метилциклогексил) мочеви́на,
 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-
 дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3-((1R, 4R) -4-
 метилциклогексил) мочеви́на,
 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3-(5-(1-циклопентил-7-
 (метиламино)-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-
 фторфенил) мочеви́на,
 1-(3-циклопентилизоксазол-5-ил) -3-(2-фтор-4-метил-5-(1-
 метил-7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-
 ил) фенил) мочеви́на,
 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-
 ил) -2-фторфенил) -3-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) мочеви́на,
 1-(5-(7-амино-1-этил-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-
 ил) -2-фтор-4-метилфенил) -3-(3-трет-бутилизоксазол-5-
 ил) мочеви́на,
 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3-(4-хлор-2-фтор-5-(1-(2-
 гидроксизтил) -7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-
 3-ил) фенил) мочеви́на,
 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3-(2-фтор-5-(1-(2-
 гидроксизтил) -7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-
 3-ил) -4-метилфенил) мочеви́на,
 1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-
 дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) -3-(3-изопропилизоксазол-5-
 ил) мочеви́на,
 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-
 (метиламино)-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-
 метилфенил) мочеви́на,
 1-(3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3-(2-фтор-5-(1-(2-
 гидроксизтил) -7-(метиламино)-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-
 3-ил) фенил) мочеви́на,

1- (5- (7-амино-1-метил-2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фтор-4-метилфенил) -3- (3-трет-бутилизоксазол-5-ил) мочевины,

1- (3-циклопентилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) мочевины,

1- (3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) мочевины,

1- (3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,

1- (3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- ((3R) -3-гидроксициклопентил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) мочевины,

1- (3-трет-бутилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- ((3R) -3-гидроксициклопентил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,

1- (3-трет-бутил-4-метилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,

1- (3-трет-бутил-4-хлоризоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,

1- (3-трет-бутил-4-фторизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,

1- (3-трет-бутил-4-метилизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) мочевины,

1- (3-трет-бутил-4-хлоризоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) 4-метилфенил) мочевины,

1- (3-трет-бутил-4-фторизоксазол-5-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) мочевины,

- 1- (5-трет-бутил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3- (4-хлор-2-фтор-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,
- 1- (5-трет-бутил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3- (5- (1-этил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фторфенил) мочевины,
- 1- (5-трет-бутил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,
- 1- (5-трет-бутил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -4-метилфенил) мочевины,
- 1- (5-трет-бутил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -3- (2, 4-дифтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,
- 1- (1-трет-бутил-5-метил-1Н-имидазол-4-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,
- 1- (1-трет-бутил-5-хлор-1Н-имидазол-4-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,
- 1- (1-трет-бутил-5-фтор-1Н-имидазол-4-ил) -3- (2-фтор-4-метил-5- (1-метил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины,
- 1- (1-трет-бутил-5-метил-1Н-имидазол-4-ил) -3- (5- (1-этил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фтор-4-метилфенил) мочевины,
- 1- (1-трет-бутил-5-метил-1Н-имидазол-4-ил) -3- (5- (1-этил-7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) -2-фторфенил) мочевины и
- 1- (1-трет-бутил-5-метил-1Н-имидазол-4-ил) -3- (2-фтор-5- (1- (2-гидроксиэтил) -7- (метиламино) -2-оксо-1, 2-дигидро-1, 6-нафтиридин-3-ил) фенил) мочевины.

Тест с B-Raf (V600E) киназой. Активность B-Raf (V600E) киназы определяли по образованию АДФ в результате реакции связывания с системой пируват киназа/лактатдегидрогеназа (например, Schindler, et al. Science (2000) 289, 1938-1S42). В этом тесте методами спектрофотометрии непрерывно контролировали окисление NADH (и таким образом уменьшение коэффициента $A_{340\text{nm}}$). Реакционную смесь (100 мкл), содержащую B-Raf (V600E) киназу (номинальная концентрация 2,1 нМ), дефосфорилированную полно-размерную киназу MEK1 (45 нМ), MgCl_2 (13 мМ), пируваткиназу (3,5 ед.), лактатдегидрогеназу (5,5 ед.), фосфоенолпируват (1 мМ) и NADH (0,28 мМ), в 60 мМ буфере Tris, содержащем 0,13% октилглюкозид и ДМСО в концентрации 3,5% при pH 7,5. Тестируемые соединения инкубировали с реакционной смесью при 30°C в течение 2 или 4 ч. Реакцию инициировали путем добавления АТФ (0,2 мМ, конечная концентрация). В течение 3 ч при 30°C на планшетном ридере Polarstar Optima (BMG) непрерывно измеряли светопоглощение на волне 340 нм. Скорость реакции рассчитывали, используя временной интервал от 1,5 до 2,5 ч. Ингибирование в процентах получали путем сравнения скорости реакции с соответствующим контролем (то есть без тестируемого соединения). Величины IC_{50} рассчитаны по значениям процентов ингибирования, определенных в диапазоне концентрации ингибитора, с использованием стандартных программ, включенных в пакет программ GraphPad Prism.

Последовательность белка B-Raf (V600E), использованного для скрининга.

EDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGQITVGQRIQSGSGFTVYKKGWHDVAVKMLNVTAPTQQQL
QAFKNEVGVLKRTRHVNILLFMGYSTKPKQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIAI
QTAQGM DY LHA KSI IHRDLKSNNIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQEQLSGSXLWMAI
EVIRMQDKNPYSFQSDVYA FGI VLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDLSKVRNSC
PKAMKRLMAECLKKRDERPLFPQILASIELLARS LPKIHR (SEQ.ID NO.1)

Последовательность белка MEK1, использованного для скрининга

MELKDDDFEKISELGAGNGGVVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQIIRELQVILHECNS
PYIVGFYGA FYSDGEISICMEHMDGGS LDQVLKKAGRI PЭKB. ILGKVSIAVIKGLTYLREKH
KIMHRDVKPSN I LVNSRGEIKLCDFGVSGQLIDSMANSFVGTRSYMSPERLQGTHYSVQSDIW
SMGSLSLVEMAVGRYP I PPPDAKELELMFGCQVEGDAAETPPRPRT PGRPLSSYGMDSF PPMAI
FELLDYIVNEPPPKLPSGVFSLEFQDFVNKCLIKNPAERADLKQLMVHAFIKRSDAEEDVDFAG
WLCSTIGLNQ PSTPTHAAGV (SEQ.ID NO.2)

Тест с киназой C-Raf. Активность киназы C-Raf определяли по образованию АДФ в результате реакции связывания с системой пируват киназа/лактатдегидрогеназа (например, Schindler, et al. Science (2000) 289, 1938-1942). В этом тесте методами спектрофотометрии непрерывно контролировали окисление NADH (и, таким образом, уменьшение коэффициента $A_{340\text{nm}}$). Реакционную смесь (100 мкл), содержащую C-Raf киназу (номинальная концентрация 0,28 нМ, коммерчески доступная из Upstate N14-357), дефосфорилированную полноразмерную киназу MEK1 (27 нМ), MgCl_2 (13 мМ), пируваткиназу (3,5 ед.), лактатдегидрогеназу (5,5 ед.), фосфоенолпируват (1 мМ) и NADH (0,28 мМ), в 60 мМ буфере Tris, содержащем 0,13% октилглюкозид и ДМСО в концентрации 3,5% при pH 7,5. Тестируемые соединения инкубировали с реакционной смесью при 30°C в течение 2 или 4 ч. Реакцию инициировали путем добавления АТФ (0,2 мМ, конечная концентрация). В течение 3 ч при 30°C на планшетном ридере Polarstar Optima (BMG) непрерывно измеряли светопоглощение на волне 340 нм. Скорость реакции рассчитывали, используя временной интервал от 1,0 до 2,0 ч. Ингибирование в процентах получали путем сравнения скорости реакции с соответствующим контролем (то есть без тестируемого соединения). Величины IC_{50} рассчитаны по значениям процентов ингибирования, определенных в диапазоне концентрации ингибитора, с использованием стандартных программ, включенных в пакет программ GraphPad Prism.

В целом, раскрытые выше соединения 1-325 показывают >50% ингибиторную активность при концентрации 0,2-2 мкМ в отношении V600E B-Raf и C-Raf киназ при использовании указанных условий анализа.

Культуры клеток. Клетки A-375 были получены из American Type Culture Collection (Rockville, MD). Вкратце, клетки выращивали на среде Dulbecco's Modified Eagle Medium с добавлением 4,5 г/л глюкозы, 6 мМ L-глутамина и 10% сертифицированной фетальной бычьей сыворотки от (Invitrogen, Carlsbad, CA) при 37°C, 5% CO_2 , 95% влажности. Клетки выращивали до достижения 80% от максимальной плотности, в этой точке их либо субкультивировали, либо собирали для использования в тесте.

Тест на пролиферацию клеток. Последовательно разведенное тестируемое соединение нанесли на 96-луночные черные планшеты с прозрачным дном (Corning, Corning, NY). Затем в каждую лунку добавляли по пять тысяч клеток (A375) в среде для роста. Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C, 5% CO_2 , 95% влажности. В конце инкубирования в каждую лунку добавляли Cell Titer Blue (Promega, Madison, WI) и планшеты инкубировали еще 4,5 ч при 37°C, 5% CO_2 , 95% влажности. Затем планшеты анализировали на считывающем устройстве BMG Fluostar Optima (BMG, Durham, NC), используя возбуждение при 544 нМ и эмиссию при 612 нМ. Данные анализировали с использованием программного обеспечения Prism от (Graphpad, San Diego, CA), в результате получили значения IC_{50} .

В общем, раскрытые выше соединения 1-325 продемонстрировали >50% ингибирование пролиферации при концентрации 1-10 мкМ в отношении клеток A375 в описанных условиях анализа.

Все упомянутые ссылки полностью включены в настоящее описание.

Перечень последовательностей

<110> ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

ДЕЧИФЕРА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ЛЛС
Флинн, Дэниэл Л.
Петилло, Питер А
Кауфман, Майкл Д
Патт, Уильям С

<120> ИНГИБИТОРЫ КИНАЗ, ПОЛЕЗНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

<130> 38514-РСТ

<140> PCTUS0778408

<141> 2007-09-13

<150> US 60/844,552

<151> 2006-09-14

<160> 2

<170> Патент в версии 3.3

<210> 1

<211> 294

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MISC FEATURE

<223> B-RaI(V600E)

<400> 1

Glu Asp Arg Asn Arg Met Lys Thr Leu Gly Arg Arg Asp Ser Ser Asp
1 5 10 15

Asp Trp Glu Ile Pro Asp Gly Gln Ile Thr Val Gly Gln Arg Ile Gly
20 25 30

Ser Gly Ser Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Lys Trp His Gly Asp Val
35 40 45

Ala Val Lys Met Leu Asn Val Thr Ala Pro Thr Pro Gln Gln Leu Gln
50 55 60

Ala Phe Lys Asn Glu Val Gly Val Leu Arg Lys Thr Arg His Val Asn
65 70 75 80

Ile Leu Leu Phe Met Gly Tyr Ser Thr Lys Pro Gln Leu Ala Ile Val
2 85 90 95

Thr Gln Trp Cys Glu Gly Ser Ser Leu Tyr His His Leu His Ile Ile
100 105 110

Glu Thr Lys Phe Glu Met Ile Lys Leu Ile Asp Ile Ala Arg Gln Thr
115 120 125

Ala Gln Gly Met Asp Tyr Leu His Ala Lys Ser Ile Ile His Arg Asp
130 135 140

Leu Lys Ser Asn Asn Ile Phe Leu His Glu Asp Leu Thr Val Lys Ile
145 150 155 160

Gly Asp Phe Gly Leu Ala Thr Glu Lys Ser Arg Trp Ser Gly Ser His
165 170 175

Gln Phe Glu Gln Leu Ser Gly Ser Ile Leu Trp Met Ala Pro Glu Val
180 185 190

Ile Arg Met Gln Asp Lys Asn Pro Tyr Ser Phe Gln Ser Asp Val Tyr
195 200 205

Ala Phe Gly Ile Val Leu Tyr Glu Leu Met Thr Gly Gln Leu Pro Tyr
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Asn Arg Asp Gln Ile Ile Phe Met Val Gly Arg Gly
225 230 235 240

Tyr Leu Ser Pro Asp Leu Ser Lys Val Arg Ser Asn Cys Pro Lys Ala
245 250 255

Met Lys Arg Leu Met Ala Glu Cys Leu Lys Lys Lys Arg Asp Glu Arg
260 265 270

Pro Leu Phe Pro Gln Ile Leu Ala Ser Ile Glu Leu Leu Ala Arg Ser
275 280 285

Leu Pro Lys Ile His Arg
290

<210> 2

<211> 333

<212> PRT

<213> Homo sapiens

3

```

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> MEK1

<400> 2
Met Glu Leu Lys Asp Asp Phe Glu Lys Ile Ser Glu Leu Gly Ala
1          5          10          15

Gly Asn Gly Gly Val Val Phe Lys Val Ser His Lys Pro Ser Gly Leu
20          25          30

Val Met Ala Arg Lys Leu Ile His Leu Glu Ile Lys Pro Ala Ile Arg
35          40          45

Asn Gln Ile Ile Arg Glu Leu Gln Val Leu His Glu Cys Asn Ser Pro
50          55          60

Tyr Ile Val Gly Phe Tyr Gly Ala Phe Tyr Ser Asp Gly Glu Ile Ser
65          70          75          80

Ile Cys Met Glu His Met Asp Gly Gly Ser Leu Asp Gln Val Leu Lys
85          90          95

Lys Ala Gly Arg Ile Pro Glu Gln Ile Leu Gly Lys Val Ser Ile Ala
100         105         110

Val Ile Lys Gly Leu Thr Tyr Leu Arg Glu Lys His Lys Ile Met His
115         120         125

Arg Asp Val Lys Pro Ser Asn Ile Leu Val Asn Ser Arg Gly Glu Ile
130         135         140

Lys Leu Cys Asp Phe Gly Val Ser Gly Gln Leu Ile Asp Ser Met Ala
145         150         155         160

Asn Ser Phe Val Gly Thr Arg Ser Tyr Met Ser Pro Glu Arg Leu Gln
165         170         175

Gly Thr His Tyr Ser Val Gln Ser Asp Ile Trp Ser Met Gly Leu Ser
180         185         190

Leu Val Glu Met Ala Val Gly Arg Tyr Pro Ile Pro Pro Asp Ala
195         200         205

Lys Glu Leu Glu Leu Met Phe Gly Cys Gln Val Glu Gly Asp Ala Ala
210         215         220

Glu Thr Pro Pro Arg Pro Arg Thr Pro Gly Arg Pro Leu Ser Ser Tyr
225         230         235         240

Gly Met Asp Ser Arg Pro Pro Met Ala Ile Phe Glu Leu Leu Asp Tyr
245         250         255

Ile Val Asn Glu Pro Pro Pro Lys Leu Pro Ser Gly Val Phe Ser Leu
260         265         270

Glu Phe Gln Asp Phe Val Asn Lys Cys Leu Ile Lys Asn Pro Ala Glu
275         280         285

Arg Ala Asp Leu Lys Gln Leu Met Val His Ala Phe Ile Lys Arg Ser
290         295         300

Asp Ala Glu Glu Val Asp Phe Ala Gly Trp Leu Cys Ser Thr Ile Gly
305         310         315         320

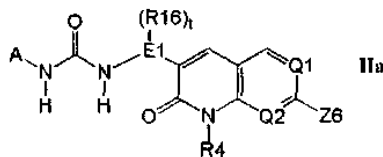
Leu Asn Gln Pro Ser Thr Pro Thr His Ala Ala Gly Val
325         330

```

4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IIa или его соль



где Q1 представляет собой N и Q2 представляет собой CR³;

E1 представляет собой фенил;

A выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, C₃-C₈карбоциклила, -CHR₄R₈, пиридинила и бензотиенила;

если A имеет один или более подходящих для замещения sp²-гибридизованных атомов углерода, каждый sp²-гибридизованный атом может быть необязательно замещен заместителем Z₃;

если А имеет один или более подходящих для замещения sp^3 -гибридизованных атомов углерода, каждый sp^3 -гибридизованный атом может быть необязательно замещен заместителем R3;

каждый Z3 независимо и отдельно выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, C_3 - C_4 карбоцикла, галогена, фторалкила, где алкильная группа может быть частично или полностью фторирована, и цианогруппы;

каждый Z6 представляет собой $(R3)_2N$ -;

каждый R3 независимо и отдельно выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 алкила, разветвленного C_3 - C_7 алкила и C_3 - C_8 карбоцикла;

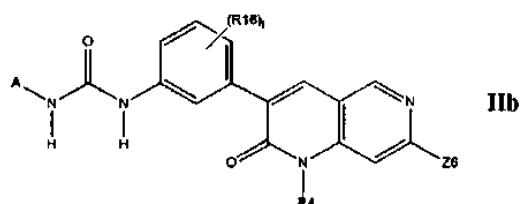
каждый R4 независимо и отдельно выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, разветвленного C_3 - C_5 алкила и C_3 - C_5 карбоцикла;

каждый R8 независимо и отдельно выбран из группы, состоящей из C_3 - C_8 карбоцикла и Z3-замещенного фенила;

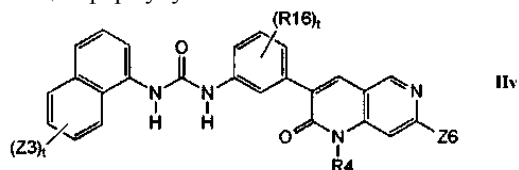
R16 независимо и отдельно выбран из группы, состоящей из водорода, метила, этила, галогена, фторалкила, где алкильная группа может быть частично или полностью фторирована, цианогруппы и C_2 - C_3 алкинила; и

t равно 1-3.

2. Соединение по п.1, имеющее формулу IIb

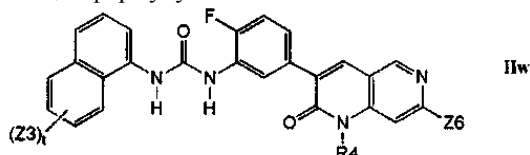


3. Соединение по п.2, имеющее формулу IIv

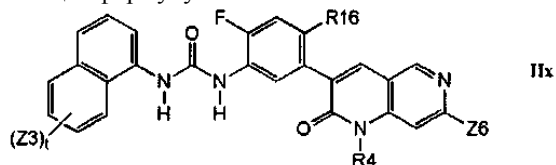


где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

4. Соединение по п.3, имеющее формулу IIw

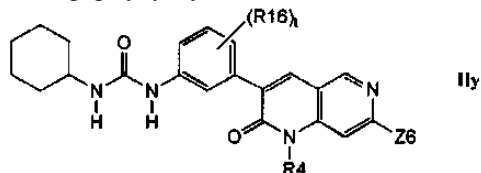


5. Соединение по п.3, имеющее формулу IIx



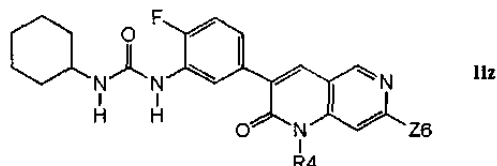
где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

6. Соединение по п.2, имеющее формулу IIy

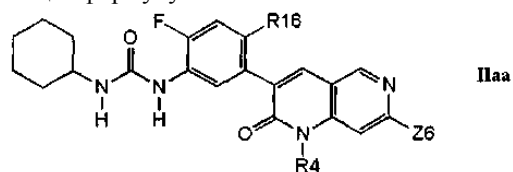


где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

7. Соединение по п.6, имеющее формулу IIz

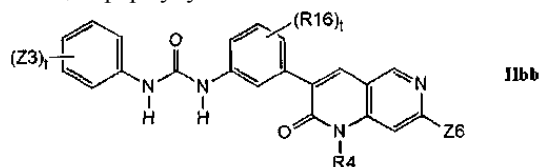


8. Соединение по п.6, имеющее формулу IIaa



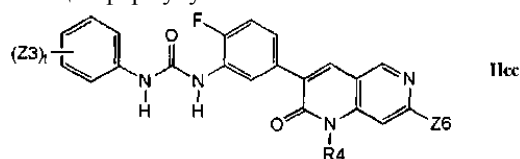
где R16 представляет собой метил, циано, -этинил или галоген.

9. Соединение по п.2, имеющее формулу IIbb

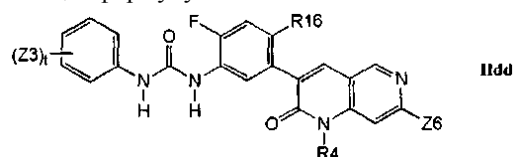


где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

10. Соединение по п.9, имеющее формулу IIcc

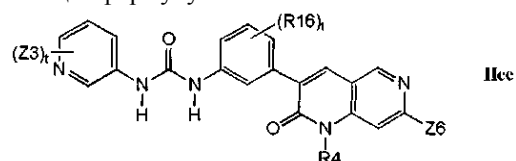


11. Соединение по п.9, имеющее формулу IIdd



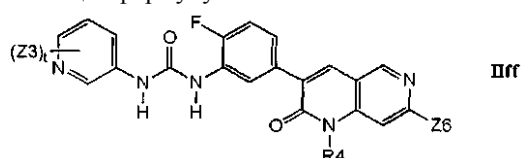
где R16 представляет собой метил, этил, -этинил или галоген.

12. Соединение по п.2, имеющее формулу IIee

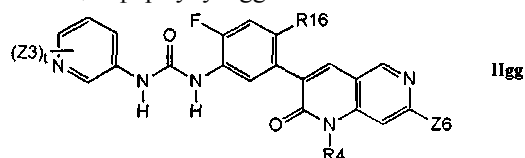


где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

13. Соединение по п.12, имеющее формулу IIff

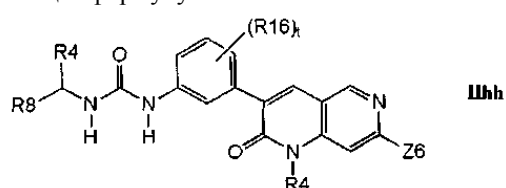


14. Соединение по п.12, имеющее формулу IIgg



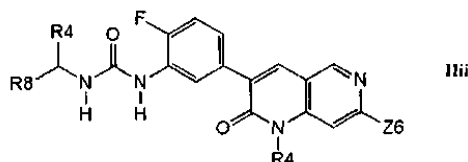
где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

15. Соединение по п.2, имеющее формулу IIhh

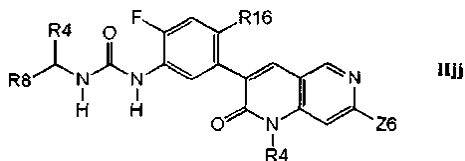


где R16 представляет собой метил, этил, циано, -этинил или галоген.

16. Соединение по п.15, имеющее формулу IIii



17. Соединение по п.15, имеющее формулу IIIj



где R16 представляет собой метил, циано, -этинил или галоген.

18. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

1-(2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины,

1-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины,

1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины,

1-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-3-(трифторметил)фенил)-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины,

1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-фенилмочевины,

1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2,3-дифторфенил)мочевины,

1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-фенилмочевины,

1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины,

1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-циклогексилмочевины,

1-циклогексил-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-циклогексилмочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-фенилмочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(4-

хлор-3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(3-цианофенил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2,3-дифторфенил)мочевины,

1-(4-хлор-3-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-циклогексилмочевины,

1-циклопропил-3-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины,

(R)-1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(1-фенилэтил)мочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(4-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевины,

1-(2,4-дифтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевины,

1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(4-фтор-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевины,

1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)мочевины,

1-(5-(7-амино-1-метил-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(3-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-(2-фтор-5-(трифторметил)фенил)мочевины,

1-циклогексил-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)мочевины,

1-циклогексил-3-(2-фтор-5-(1-изопропил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-4-метилфенил)мочевины,

1-циклогексил-3-(5-(1-циклопентил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины,

1-циклогексил-3-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)мочевины,

1-циклогексил-3-(2,4-дифтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)мочевины,

1-(4-циано-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-циклогексилмочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-((1R,2R)-2-метилциклогексил)мочевины,

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-((1S,2S)-2-метилциклогексил)мочевины и

1-(2-фтор-4-метил-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-((1R,4R)-4-метилциклогексил)мочевины.

19. Фармацевтическая композиция, модулирующая киназную активность Raf-киназ, содержащая соединение по п.1 или 18 или его соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанный носитель включает добавку, выбранную из группы, включающей адъюванты, эксципиенты, разбавители и стабилизаторы.

20. Применение соединения по п.1 или 18 при производстве лекарственного средства для лечения пациента, страдающего состоянием, выбранным из группы, включающей рак, гиперпролиферативные заболевания, вторичный рак, возникающий при росте метастазов, заболевания, характеризующиеся гиперваскуляризацией, воспаления, остеоартрит, респираторные заболевания, инсульт, системный шок, иммунологические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания, характеризующиеся ангиогенезом.

21. Применение соединения по п.1 или 18 при производстве лекарственного средства для лечения пациента, страдающего хронической миелоидной лейкоемией, острой лимфоцитарной лейкоемией, опухолью стромы желудочно-кишечного тракта, гиперэозинофильным синдромом, глиобластомой, раком яичника, раком поджелудочной железы, раком простаты, различными видами рака легкого, раком груди, раком почки, карциномой шейки матки, вторичными метастазами первичной солидной опухоли, заболе-

ваниями глаз, характеризующимися гиперпролиферацией, приводящей к слепоте, включая различные ретинопатии, включающие диабетическую ретинопатию и возрастную дегенерацию желтого пятна, ревматоидным артритом, меланомой, раком кишечника, раком щитовидной железы, воспалениями у человека, ревматоидным спондилитом, остеоартритом, астмой, подагрой, сепсисом, септическим шоком, эндотоксическим шоком, грамотрицательным сепсисом, синдромом токсического шока, респираторным дистресс-синдромом взрослых, инсультом, реперфузионными нарушениями, травмами нервов, ишемией нервов, псориазом, рестенозом, хроническим обструктивным заболеванием легких, резорбтивными заболеваниями костей, отторжением трансплантата, болезнью Крона, язвенным колитом, воспалительными заболеваниями кишечника, парезом и их комбинациями.

22. Применение соединения по п.1 или 18 для лечения заболевания, опосредованного активностью Raf-киназы, у млекопитающего, где лечение осуществляют орально, парентерально, ингаляцией или подкожно.

23. Соединение 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-фенилмочевины.

24. Фармацевтическая композиция, модулирующая киназную активность Raf-киназ, содержащая 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-фенилмочевину или ее соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанный носитель включает добавку, выбранную из группы, включающей адъюванты, эксципиенты, разбавители и стабилизаторы.

25. Соединение 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-фенилмочевина.

26. Фармацевтическая композиция, модулирующая киназную активность Raf-киназ, содержащая 1-(4-хлор-2-фтор-5-(1-метил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)фенил)-3-фенилмочевину или ее соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанный носитель включает добавку, выбранную из группы, включающей адъюванты, эксципиенты, разбавители и стабилизаторы.

27. Соединение 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевина.

28. Фармацевтическая композиция, модулирующая киназную активность Raf-киназ, содержащая 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фтор-4-метилфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевину или ее соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанный носитель включает добавку, выбранную из группы, включающей адъюванты, эксципиенты, разбавители и стабилизаторы.

29. Соединение 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевина.

30. Фармацевтическая композиция, модулирующая киназную активность Raf-киназ, содержащая 1-(5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(нафталин-1-ил)мочевину или ее соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанный носитель включает добавку, выбранную из группы, включающей адъюванты, эксципиенты, разбавители и стабилизаторы.

31. Соединение 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2,3-дифторфенил)мочевина.

32. Фармацевтическая композиция, модулирующая киназную активность Raf-киназ, содержащая 1-(4-хлор-5-(1-этил-7-(метиламино)-2-оксо-1,2-дигидро-1,6-нафтиридин-3-ил)-2-фторфенил)-3-(2,3-дифторфенил)мочевину или ее соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, причем указанный носитель включает добавку, выбранную из группы, включающей адъюванты, эксципиенты, разбавители и стабилизаторы.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2