

REFERINȚE LA CERERI DE BREVET CONEXE

Această cerere de brevet revendică beneficiul de prioritate al cererilor de brevet de invenție provizorii din Statele Unite nr. 62/639.988, depusă în 7 martie 2018 și 62/690.933, depusă în 27 iunie 2018.

STADIUL TEHNICII

Fibroza, o caracteristică patologică a multor boli, este cauzată de o disfuncție a capacității naturale a organismului de a repara țesuturile deteriorate. Dacă este lăsată netratată, fibroza poate duce la cicatrizarea organelor vitale, cauzând daune ireparabile și eventual insuficiența organului.

Pacienții cu boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD) pot progresa de la steatoză simplă la steatohepatită nealcoolică (NASH) și apoi fibroză. În timp ce fibroza hepatică este reversibilă în stadiile sale inițiale, fibroza hepatică progresivă poate duce la ciroză.

Fibroza la rinichi, caracterizată prin glomeruloscleroză și fibroză tubulointerstițială, este manifestarea finală comună a unei largi varietăți de boli renale cronice (CKD). Indiferent de cauzele inițiale, CKD progresivă duce adesea la cicatrizarea țesuturilor pe scară largă, care duce la distrugerea parenchimului renal și la insuficiență renală în stadiu terminal, o afecțiune devastatoare care necesită dializă sau înlocuirea rinichilor.

Sclerodermia cuprinde un spectru de afecțiuni complexe și variabile caracterizate în principal prin fibroză, modificări vasculare, și autoimunitate. Spectrul de sclerodermice al tulburărilor împărtășește caracteristica comună a fibrozei, care are ca rezultat întărirea sau îngroșarea pielii. Pentru unii pacienți, această întărire apare doar în zone limitate, dar pentru alții se poate răspândi la alte organe importante.

În urma infarctului miocardic, remodelarea structurală cardiacă este asociată cu o reacție inflamatorie, ducând la formarea de cicatrici la locul infarctului. Această formare de cicatrice este rezultatul depunerii de țesut fibrotic, care poate duce la funcție cardiacă redusă și la întreruperea activității electrice în inimă.

Boala Crohn este o boală cronică de etiologie necunoscută, care tinde să progreseze chiar și în cadrul tratamentului medical sau chirurgical. Fibroza intestinală este printre cele mai frecvente complicații ale bolii Crohn, ducând la formarea de stricturi în intestinul subțire și colon.

Fibroza pulmonară idiopatică (IPF) este o boală cronică, progresivă, fibrozantă, de etiologie necunoscută, care apare la adulți și limitată la plămâni. În IPF, țesutul

pulmonar devine îngroșat, rigid, și cicatrizat. Pe măsură ce fibroza pulmonară progresează, devine tot mai dificil pentru plămâni să transfere oxigen în fluxul sanguin, iar organele nu primesc oxigenul necesar pentru a funcționa corect. IPF afectează în prezent aproximativ 200.000 de oameni din SUA, având ca rezultat 40.000 de decese pe an. Pacienții diagnosticați cu IPF experimentează dificultăți respiratorii progresive și, în cele din urmă, insuficiență respiratorie completă.

Colangita biliară primară (PBC), cunoscută, de asemenea, sub denumirea de ciroză biliară primară, este o boală cronică a ficatului care provoacă leziuni și fibroză la nivelul ficatului. Rezultă dintr-o distrugere lentă, progresivă, a căilor biliare mici ale ficatului, determinând acumularea bilei și a altor toxine în ficat, o afecțiune numită coleastăză. În timp, acest lucru duce la cicatrici și fibroză atât în ficat, cât și în tractul biliar.

Pneumonia interstițială nespecifică (NSIP) este o tulburare rară care afectează țesutul care înconjoară și separă micii saci de aer ai plămânilor. Acești saci de aer, numiți alveole, sunt locul unde are loc schimbul de oxigen și dioxid de carbon între plămâni și fluxul sanguin. Pneumonia interstițială este o boală în care pereții sub formă de plasă ai alveolelor devin inflamați. Pleura (un înveliș subțire care protejează și capitonează plămânii și lobii individuali ai plămânilor) poate deveni și ea inflamată. Există două forme primare de NSIP - celulară și fibrotică. Forma celulară este definită în principal de inflamația celulelor interstițiului. Forma fibrotică este definită de îngroșarea și cicatrizarea țesutului pulmonar. Această cicatrizare este cunoscută sub numele de fibroză și este ireversibilă. Atunci când țesutul pulmonar se îngroașă sau devine cicatrizat, nu funcționează la fel de eficient. Respirația devine mai puțin eficientă, și există niveluri mai scăzute de oxigen în sânge. (Kim și colab., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006), 3: 285-292; Lynch, D., Radiology (2001), 221: 583-584; Kinder și colab., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007), 176: 691-697)

Cursurile de tratament disponibile sunt rare, deoarece în prezent nu există opțiuni pe piață dovedite a avea un efect asupra supraviețuirii pacientului pe termen lung sau asupra simptomatologiei. Există în continuare o nevoie de tratament pentru bolile fibrotice.

Integrina $\alpha\beta6$ este exprimată în celulele epiteliale, și se leagă de peptida asociată latenței a factorului de creștere de transformare $\beta1$ (TGF $\beta1$) și mediază activarea TGF $\beta1$. Nivelul său de exprimare este crescut semnificativ după lezarea plămânilor și colangiocitelor, și joacă un rol critic *in vivo* în fibroza tisulară. Nivelurile

crescute sunt asociate, de asemenea, cu o mortalitate crescută la pacienții cu IPF și NSIP.

Colangita sclerozantă primară (PSC) implică inflamația căilor biliare, și fibroza care obliterează căile biliare. Împiedicarea rezultată în fluxul bilei către intestine poate duce la ciroza ficatului și la complicații ulterioare cum ar fi insuficiența hepatică și cancerul hepatic. Expresia $\alpha\beta6$ este crescută în ficat și căile biliare la pacienții cu PSC.

Prezenta dezvăluire furnizează inhibitori ai integrinei $\alpha\beta6$ care pot fi utili pentru tratamentul fibrozei. WO 2018/009501 descrie derivați de 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanamidă care antagonizează selectiv integrina $\alpha\beta3$. US 2002/010176 descrie compuși care sunt agoniști ai $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$ și/sau $\alpha\beta6$.

EXPUNEREA INVENȚIEI

Sunt dezvăluiți compuși de aminoacizi care sunt inhibitori ai integrinei $\alpha\beta6$, compoziții care conțin acești compuși și metode pentru tratarea bolilor mediate de integrina $\alpha\beta6$, cum ar fi o boală fibrotică.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia, sau o sare a acestuia (de exemplu, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia), așa cum este detaliat în acest document.

Este furnizată suplimentar o compoziție farmaceutică ce cuprinde un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o sare a acestuia (de exemplu, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia), și un transportor sau excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un alt aspect este furnizat un compus cu formula A pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ (cum ar fi un om) care are nevoie de acest lucru, cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză pulmonară (cum ar fi IPF), fibroză hepatică, fibroză cutanată, sclerodermie, fibroză cardiacă, fibroză renală, fibroză gastrointestinală, colangită sclerozantă primară, sau fibroză biliară (cum ar fi PBC).

Într-un alt aspect este furnizat un compus cu formula A pentru utilizare în întârzierea debutului și/sau dezvoltării unei boli fibrotice la un individ (cum ar fi un om) care este expus riscului de a dezvolta o boală fibrotică, cuprinzând administrarea către

individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză pulmonară (cum ar fi IPF), fibroză hepatică, fibroză cutanată, sclerodermie, fibroză cardiacă, fibroză renală, fibroză gastrointestinală, colangită sclerozantă primară, sau PBC. În unele variante de realizare, individul cu risc de a dezvolta o boală fibrotică are sau este suspectat de a avea NAFLD, NASH, CKD, sclerodermie, boala Crohn, NSIP, PSC, PBC, sau este un individ care a avut sau este suspectat că a avut un infarct miocardic.

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru tratamentul unei boli fibrotice.

Este prevăzută, de asemenea, utilizarea unui compus cu formula (A), sau a oricărei variații a acestuia detaliată în acest document, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice care cuprinde oricare dintre cele de mai sus, la fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli fibrotice.

Este furnizat suplimentar un kit care cuprinde un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, kitul cuprinde instrucțiuni pentru utilizare în conformitate cu o utilizare descrisă în acest document, cum ar fi pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ.

Într-un alt aspect este furnizată o metodă pentru realizarea unui compus cu formula (A) sau a oricărei variații a acestuia, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. De asemenea, sunt furnizați compuși intermediari utili în sinteza unui compus cu formula (A), sau a oricărei variații a acestuia.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, sau o sare a acestuia (de exemplu, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia), așa cum este detaliat în acest document.

Este furnizată suplimentar o compoziție farmaceutică ce cuprinde un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o sare a acestuia (de exemplu, o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia), și un transportor sau excipient acceptabil farmaceutic.

Într-un alt aspect este furnizat un compus cu formula A pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ (cum ar fi un om) care are nevoie de acest lucru, cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un

compus cu formula (I), sau a oricărei variații a acestuia detaliată în acest document, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză pulmonară (cum ar fi IPF), fibroză hepatică, fibroză cutanată, sclerodermie, fibroză cardiacă, fibroză renală, fibroză gastrointestinală, colangită sclerozantă primară, sau fibroză biliară (cum ar fi PBC).

Într-un alt aspect este furnizat un compus cu formula A pentru utilizare în întârzierea debutului și/sau dezvoltării unei boli fibrotice la un individ (cum ar fi un om) care este expus riscului de a dezvolta o boală fibrotică, cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (I), sau a oricărei variații a acestuia detaliată în acest document, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză pulmonară (cum ar fi IPF), fibroză hepatică, fibroză cutanată, sclerodermie, fibroză cardiacă, fibroză renală, fibroză gastrointestinală, colangită sclerozantă primară, sau PBC. În unele variante de realizare, individul cu risc de a dezvolta o boală fibrotică are sau este suspectat de a avea NAFLD, NASH, CKD, sclerodermie, boala Crohn, NSIP, PSC, PBC, sau este un individ care a avut sau este suspectat că a avut un infarct miocardic.

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, pentru tratamentul unei boli fibrotice.

Este prevăzută, de asemenea, utilizarea unui compus cu formula (I), sau a oricărei variații a acestuia detaliată în acest document, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia, sau a unei compoziții farmaceutice care cuprinde oricare dintre cele de mai sus, la fabricarea unui medicament pentru tratamentul unei boli fibrotice.

Este furnizat suplimentar un kit care cuprinde un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia detaliată în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. În unele variante de realizare, kitul cuprinde instrucțiuni pentru utilizare în conformitate cu o utilizare descrisă în acest document, cum ar fi pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ.

Într-un alt aspect este furnizată o metodă pentru realizarea unui compus cu formula (I) sau a oricărei variații a acestuia, sau a unei sări acceptabile farmaceutic a acestuia. De asemenea, sunt furnizați compuși intermediari utili în sinteza unui compus cu formula (I), sau a oricărei variații a acestuia.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

FIG. 1 prezintă compușii 1-780 așa cum sunt dezvăluiți în acest document.

FIG. 2 prezintă Tabelul B-3, cu date biologice pentru diferiți compuși dezvăluiți în acest document.

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta dezvăluire furnizează, *inter alia*, compuși cu formula (A), și variante ale acestora, sau o sare a acestuia, compoziții farmaceutice care cuprind compuși cu formula (A) sau o sare a acestora, și astfel de compuși și compoziții pentru utilizare în tratarea bolilor fibrotice.

Prezenta dezvăluire furnizează, *inter alia*, compuși cu formula (I), și variante ale acestora, sau o sare a acestuia, compoziții farmaceutice care cuprind compuși cu formula (I) sau o sare a acestora, și astfel de compuși și compoziții pentru utilizare în tratarea bolilor fibrotice.

Definiții

Pentru utilizare în acest document, cu excepția cazului în care este indicat în mod clar altfel, utilizarea termenilor "o", "un" și a altora asemenea se referă la unul sau mai mulți.

Referirea la "aproximativ" o valoare sau parametru în acest document include (și descrie) variante de realizare care sunt direcționate către acea valoare sau acel parametru per se. Pentru exemplificare, descrierea care se referă la "aproximativ X" include descrierea lui "X".

"Alchil", așa cum este utilizat în acest document, se referă la și include, cu excepția cazului în care este declarat în alt fel, un lanț de hidrocarbură saturat liniar (*adică* neramificat) sau ramificat univalent sau o combinație a acestora, având numărul de atomi de carbon desemnat (*adică*, C₁-C₁₀ înseamnă unul până la zece atomi de carbon). Grupările alchil particulare sunt cele având 1 până la 20 atomi de carbon (un "C₁-C₂₀ alchil"), având 1 până la 10 atomi de carbon (un "C₁-C₁₀ alchil"), având 6 până la 10 atomi de carbon (un "C₆-C₁₀ alchil"), având 1 până la 6 atomi de carbon (un "C₁-C₆ alchil"), având 2 până la 6 atomi de carbon (un "C₂-C₆ alchil"), sau având 1 până la 4 atomi de carbon (un "C₁-C₄ alchil"). Exemplele de grupări alchil includ, dar nu sunt limitate la, grupări cum ar fi metil, etil, n-propil, izopropil, n-butil, t-butil, izobutil, sec-butil, n-pentil, n-hexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, și altele asemenea.

"Alchilenă", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca alchil, dar având bivalență. Grupările alchilenă particulare sunt cele având 1 până la 20 de atomi de carbon (o "C₁-C₂₀ alchilenă"), având 1 până la 10 atomi de carbon (o "C₁-C₁₀ alchilenă"), având 6 până la 10 atomi de carbon (o "C₆-C₁₀ alchilenă"), având 1 până la 6 atomi de carbon (o "C₁-C₆ alchilenă"), 1 până la 5 atomi de carbon (o "C₁-C₅ alchilenă"), 1 până la 4 atomi de carbon (o "C₁-C₄ alchilenă") sau 1 până la 3 atomi de carbon (o "C₁-C₃ alchilenă"). Exemplele de alchilenă includ, dar nu sunt limitate la, grupări cum ar fi metilen (-CH₂-), etilenă (-CH₂CH₂-), propilenă (-CH₂CH₂CH₂-), izopropilenă (-CH₂CH(CH₃)-), butilenă (-CH₂(CH₂)₂CH₂-), izobutilenă (-CH₂CH(CH₃)CH₂-), pentilen (-CH₂(CH₂)₃CH₂-), hexilen (-CH₂(CH₂)₄CH₂-), heptilen (-CH₂(CH₂)₅CH₂-), octilen (-CH₂(CH₂)₆CH₂-), și altele asemenea.

"Alchenil", așa cum este utilizat în acest document, se referă la și include, cu excepția cazului în care este declarat în alt fel, un lanț de hidrocarbură nesaturat liniar (*adică* neramificat) sau ramificat univalent sau o combinație a acestora, având cel puțin un situs de nesaturare olefinică (*adică*, având cel puțin o porțiune indivizibilă cu formula C=C) și având numărul de atomi de carbon desemnat (*adică*, C₂-C₁₀ înseamnă doi până la zece atomi de carbon). O grupare alchenil poate avea configurații "cis" sau "trans", sau alternativ poate avea configurații "E" sau "Z". Grupările alchenil particulare sunt cele având 2 până la 20 atomi de carbon (un "C₂-C₂₀ alchenil"), având 6 până la 10 atomi de carbon (un "C₆-C₁₀ alchenil"), având 2 până la 8 atomi de carbon (un "C₂-C₈ alchenil"), având 2 până la 6 atomi de carbon (un "C₂-C₆ alchenil"), sau având 2 până la 4 atomi de carbon (un "C₂-C₄ alchenil"). Exemplele de grupare alchenil includ, dar nu sunt limitate la, grupări cum ar fi etenil (sau vinil), prop-1-enil, prop-2-enil (or allil), 2-metilprop-1-enil, but-1-enil, but-2-enil, but-3-enil, buta-1,3-dienil, 2-metilbuta-1,3-dienil, pent-1-enil, pent-2-enil, hex-1-enil, hex-2-enil, hex-3-enil, și altele asemenea.

"Alchenilen", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca alchenil, dar având bivalență. Grupările alchenilen particulare sunt cele având 2 până la 20 atomi de carbon (un "C₂-C₂₀ alchenilen"), având 2 până la 10 atomi de carbon (un "C₂-C₁₀ alchenilen"), având 6 până la 10 atomi de carbon (un "C₆-C₁₀ alchenilen"), având 2 până la 6 atomi de carbon (un "C₂-C₆ alchenilen"), 2 până la 4 atomi de carbon (un "C₂-C₄ alchenilen") sau 2 până la 3 atomi de carbon (un "C₂-C₃ alchenilen"). Exemplele de alchenilen includ, dar nu sunt limitate la, grupări cum ar fi etenilen (sau vinilen) (-CH=CH-), propenilenă (-CH=CHCH₂-), 1,4-but-1-enilenă (-

$\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,4-but-2-enilenă ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$), 1,6-hex-1-enilenă ($-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$), și altele asemenea.

"Alchinil", așa cum este utilizat în acest document, se referă la și include, cu excepția cazului în care este declarat în alt fel, un lanț de hidrocarbură nesaturat liniar (adică neramificat) sau ramificat univalent sau o combinație a acestora, având cel puțin un situs de nesaturare acetilenică (adică, având cel puțin o porțiune indivizibilă cu formula $\text{C}=\text{C}$) și având numărul de atomi de carbon desemnat (adică, C_2-C_{10} înseamnă doi până la zece atomi de carbon). Grupările alchinil particulare sunt cele având 2 până la 20 atomi de carbon (un " C_2-C_{20} alchinil"), având 6 până la 10 atomi de carbon (un " C_6-C_{10} alchinil"), având 2 până la 8 atomi de carbon (un " C_2-C_8 alchinil"), având 2 până la 6 atomi de carbon (un " C_2-C_6 alchinil"), sau având 2 până la 4 atomi de carbon (un " C_2-C_4 alchinil"). Exemplele de grupare alchinil includ, dar nu sunt limitate la, grupări cum ar fi etinil (sau acetilenil), prop-1-inil, prop-2-inil (sau propargil), but-1-inil, but-2-inil, but-3-inil, și altele asemenea.

"Alchinilen", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca alchinil, dar având bivalență. Grupările alchinilen particulare sunt cele având 2 până la 20 atomi de carbon (un " C_2-C_{20} alchinilen"), având 2 până la 10 atomi de carbon (un " C_2-C_{10} alchinilen"), având 6 până la 10 atomi de carbon (un " C_6-C_{10} alchinilen"), având 2 până la 6 atomi de carbon (un " C_2-C_6 alchinilen"), 2 până la 4 atomi de carbon (un " C_2-C_4 alchinilen") sau 2 până la 3 atomi de carbon (un " C_2-C_3 alchinilen"). Exemplele de alchinilen includ, dar nu sunt limitate la, grupări cum ar fi etinilen (sau acetilenilen) ($-\text{C}=\text{C}-$), propinilen ($-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$), și altele asemenea.

"Cicloalchil", așa cum este utilizat în acest document, se referă la și include, cu excepția cazului în care este declarat în alt fel, structuri de hidrocarbură saturată ciclică univalentă, având numărul de atomi de carbon desemnat (adică, C_3-C_{10} înseamnă trei până la zece atomi de carbon). Cicloalchilul poate consta dintr-un inel, cum ar fi ciclohexil, sau mai multe inele, cum ar fi adamantil. Un cicloalchil care cuprinde mai mult de un inel poate fi condensat, spiro sau cu punte, sau combinații ale acestora. Grupările cicloalchil particulare sunt cele având de la 3 până la 12 atomi de carbon inelari. Un cicloalchil preferat este o hidrocarbură ciclică având de la 3 până la 8 atomi de carbon inelari (un " C_3-C_8 cicloalchil"), având 3 până la 6 atomi de carbon inelari (un " C_3-C_6 cicloalchil"), sau având de la 3 până la 4 atomi de carbon inelari (un " C_3-C_4 cicloalchil"). Exemplele de cicloalchil includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil, norbornil, și altele asemenea.

"Cicloalchilen", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca și cicloalchil, dar având bivalență. Cicloalchilenul poate consta dintr-un inel sau mai multe inele care pot fi condensate, spiro sau cu punte, sau combinații ale acestora. Grupările cicloalchilen particulare sunt cele având de la 3 până la 12 atomi de carbon inelari. Un cicloalchilen preferat este o hidrocarbură ciclică având de la 3 până la 8 atomi de carbon inelari (un "C₃-C₈ cicloalchilen"), având 3 până la 6 atomi de carbon (un "C₃-C₆ cicloalchilen"), sau având de la 3 până la 4 atomi de carbon inelari (un "C₃-C₄ cicloalchilen"). Exemplele de cicloalchilen includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropilenă, ciclobutilenă, ciclopentilenă, ciclohexilenă, cicloheptilenă, norbornilenă, și altele asemenea. Un cicloalchilen se poate atașa la structurile rămase prin intermediul aceluiași atom de carbon de inel sau prin diferiți atomi de carbon de inel. Atunci când un cicloalchilen se atașează la structurile rămase prin intermediul a doi atomi de carbon de inel diferiți, legăturile de conectare pot fi cis- sau trans- între ele. Pentru exemplificare, ciclopropilen poate include 1,1-ciclopropilen și 1,2-ciclopropilen (de exemplu, cis-1,2-ciclopropilen sau trans-1,2-ciclopropilen), sau un amestec al acestora.

"Cicloalchenil" se referă la și include, cu excepția cazului în care este declarat în alt fel, o structură de hidrocarbură nesaturată ciclică nearomatică univalentă, având cel puțin un situs de nesaturare olefinică (adică, având cel puțin o porțiune indivizibilă cu formula C=C) și având numărul de atomi de carbon desemnat (adică, C₃-C₁₀ înseamnă trei până la zece atomi de carbon). Cicloalchenilul poate consta dintr-un inel, cum ar fi ciclohexenil, sau mai multe inele, cum ar fi norbornenil. Un cicloalchenil preferat este o hidrocarbură ciclică nesaturată având de la 3 până la 8 atomi de carbon inelari (un "C₃-C₈ cicloalchenil"). Exemplele de grupări cicloalchenil includ, dar nu sunt limitate la, ciclopropenil, ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil, norbornenil, și altele asemenea.

"Cicloalchenilen" așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca cicloalchenil, dar având bivalență.

"Aril" sau "Ar", așa cum este utilizat în acest document, se referă la o grupare carbociclică aromatică nesaturată având un singur inel (de exemplu, fenil) sau mai multe inele condensate (*de exemplu*, naftil sau antril), inele condensate care pot fi sau nu aromatice. Grupările aril particulare sunt cele având de la 6 până la 14 atomi de carbon inelari (un "C₆-C₁₄ aril"). O grupare aril având mai mult de un inel în care cel puțin un inel este nearomatic poate fi conectată la structura părinte fie la o poziție

aromatică a inelului, fie la o poziție nearomatică a inelului. Într-o variantă, o grupare aril având mai mult de un inel în care cel puțin un inel este nearomatic este conectată la structura părinte la o poziție aromatică a inelului.

"Arilenă", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca aril, dar având bivalență. Grupările arilenă particulare sunt cele având de la 6 până la 14 atomi de carbon inelari (o "C₆-C₁₄ arilenă").

"Heteroaril", așa cum este utilizat în acest document, se referă la o grupare ciclică aromatică nesaturată având de la 1 până la 14 atomi de carbon inelari și cel puțin un heteroatom inelar, incluzând, dar fără a se limita la, heteroatomi cum ar fi azot, oxigen și sulf. O grupare heteroaril poate avea un singur inel (*de exemplu*, piridil, furil) sau mai multe inele condensate (*de exemplu*, indolizininil, benzotienil), inele condensate care pot fi sau nu aromatice. Grupările heteroaril particulare sunt inele cu 5 până la 14 membri având 1 până la 12 atomi de carbon inelari și 1 până la 6 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf, inele cu 5 până la 10 membri având 1 până la 8 atomi de carbon inelari și 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf, sau inele cu 5, 6 sau 7 membri având 1 până la 5 atomi de carbon inelari și 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Într-o variantă, grupările heteroaril particulare sunt inele monociclice aromatice cu 5, 6 sau 7 membri având de la 1 până la 6 atomi de carbon inelari și 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. În altă variantă, grupările heteroaril particulare sunt inele aromatice policiclice având de la 1 până la 12 atomi de carbon inelari și 1 până la 6 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. O grupare heteroaril având mai mult de un inel în care cel puțin un inel este nearomatic poate fi conectată la structura părinte fie la o poziție aromatică a inelului, fie la o poziție nearomatică a inelului. Într-o variantă, o grupare heteroaril având mai mult de un inel în care cel puțin un inel este nearomatic este conectată la structura părinte la o poziție aromatică a inelului. O grupare heteroaril poate fi conectată la structura părinte la un atom de carbon de inel sau un heteroatom de inel.

"Heteroarilen", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca heteroaril, dar având bivalență.

"Heterociclu", "heterociclic", sau "heterociclil", așa cum este utilizat în acest document, se referă la o grupare ciclică nearomatică saturată sau nesaturată având un singur inel sau mai multe inele condensate, și având de la 1 până la 14 atomi de

carbon inelari și de la 1 până la 6 heteroatomi inelari, cum ar fi azot, sulf sau oxigen, și altele asemenea. Un heterociclu care cuprinde mai mult de un inel poate fi condensat, cu punte sau spiro, sau orice combinație a acestora, dar exclude grupările heteroaril. Gruparea heterociclică poate fi opțional substituită în mod independent cu unul sau mai mulți substituenți descriși în acest document. Grupările heterociclice particulare sunt inele cu 3 până la 14 membri având 1 până la 13 atomi de carbon inelari și 1 până la 6 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf, inele cu 3 până la 12 membri având 1 până la 11 atomi de carbon inelari și 1 până la 6 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf, inele cu 3 până la 10 membri având 1 până la 9 atomi de carbon inelari și 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf, inele cu 3 până la 8 membri având 1 până la 7 atomi de carbon inelari și 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf, sau inele cu 3 până la 6 membri având 1 până la 5 atomi de carbon inelari și 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Într-o variantă, heterociclică include inele monociclice cu 3, 4, 5, 6 sau 7 membri având de la 1 până la 2, 1 până la 3, 1 până la 4, 1 până la 5, sau 1 până la 6 atomi de carbon inelari și 1 până la 2, 1 până la 3, sau 1 până la 4 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. În altă variantă, heterociclică include inele nearomate policiclice având de la 1 până la 12 atomi de carbon inelari și 1 până la 6 heteroatomi inelari selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf.

"Heterociclică", așa cum este utilizat în acest document, se referă la aceleași reziduuri ca heterociclică, dar având bivalență.

"Halo" sau "halogen" se referă la elemente din seria Grupei 17 având număr atomic de la 9 la 85. Grupările halo preferate includ radicalii de fluor, clor, brom și iod. În cazul în care un reziduu este substituit cu mai mult de un halogen, acesta poate fi menționat prin folosirea unui prefix corespunzător numărului de porțiuni indivizibile de halogen atașate, de exemplu, dihaloaril, dihaloalchil, trihaloaril etc. se referă la aril și alchil substituit cu doi ("di") sau trei ("tri") grupări halo, care pot fi, dar nu sunt neapărat, același halogen; astfel 4-clor-3-fluorfenil este în domeniul dihaloarilului. O grupare alchil în care fiecare hidrogen este înlocuit cu o grupare halo este menționată ca "perhaloalchil". O grupare perhaloalchil preferată este trifluormetil ($-\text{CF}_3$). În mod similar, "perhaloalcoxi" se referă la o grupare alcoxi în care un halogen ia locul fiecărui

H din hidrocarbura care alcătuiește porțiunea indivizibilă alchil a grupării alcoxi. Un exemplu de o grupare perhaloalcoxi este trifluormetoxi (-OCF₃).

"Carbonil" se referă la gruparea C=O.

"Tiocarbonil" se referă la gruparea C=S.

"Oxo" se referă la porțiunea indivizibilă =O.

"D" se referă la deuteriu (²H).

"T" se referă la tritiu (³H).

O grupare alchil în care fiecare hidrogen este înlocuit cu deuteriu este menționată ca "perdeuterată". O grupare alchil în care fiecare hidrogen este înlocuit cu tritiu este menționată ca "pertritiată".

"Opțional substituit", cu excepția cazului în care este specificat în alt fel, înseamnă că o grupare poate fi nesubstituită sau substituită cu unul sau mai mulți (de exemplu, 1, 2, 3, 4 sau 5) dintre substituenții enumerați pentru acea grupare, unde substituenții pot fi aceiași sau diferiți. Într-o variantă de realizare, o grupare opțional substituită are un substituent. În altă variantă de realizare, o grupare opțional substituită are doi substituenți. În altă variantă de realizare, o grupare opțional substituită are trei substituenți. În altă variantă de realizare, o grupare opțional substituită are patru substituenți. În unele variante de realizare, o grupare opțional substituită are 1 până la 2, 1 până la 3, 1 până la 4, 1 până la 5, 2 până la 3, 2 până la 4, sau 2 până la 5 substituenți. Într-o variantă de realizare, o grupare opțional substituită este nesubstituită.

Se înțelege că o porțiune indivizibilă opțional substituită poate fi substituită cu mai mult de cinci substituenți, dacă este permis de numărul de valențe disponibile pentru substituție pe porțiunea indivizibilă. Pentru exemplificare, o grupare propil poate fi substituită cu șapte atomi de halogen pentru a furniza o grupare perhalopropil. Substituenții pot fi identici sau diferiți.

Cu excepția cazului în care este indicat în mod clar în alt fel, "un individ" așa cum este utilizat în acest document, are în vedere un mamifer, incluzând, dar fără a se limita la, o primată, un om, o bovină, un cal, o felină, canină sau rozătoare. Într-o variantă, individul este un om.

Așa cum este utilizat în acest document, "tratament" sau "tratare" este o abordare pentru obținerea de rezultate benefice sau dorite, inclusiv rezultate clinice. Rezultatele benefice sau dorite includ, dar nu sunt limitate la, una sau mai multe dintre următoarele: scăderea unor alte simptome care rezultă din boală, diminuarea extinderii

bolii, stabilizarea bolii (de exemplu, prevenirea sau întârzierea agravării bolii), prevenirea sau întârzierea răspândirii bolii, întârzierea apariției sau reapariției bolii, întârzierea sau încetinirea progresiei bolii, ameliorarea stării bolii, asigurarea unei remisii (parțiale sau totale) a bolii, scăderea dozei de unul sau mai multe alte medicamente necesare pentru tratarea bolii, sporirea efectului unui alt medicament, întârzierea progresiei bolii, creșterea calității vieții, și/sau prelungirea supraviețuirii. De asemenea cuprinsă de "tratament" este o reducere a consecințelor patologice ale fibrozei. Metodele din invenție au în vedere oricare unul sau mai multe dintre aceste aspecte ale tratamentului.

Așa cum este utilizat în acest document, termenul "cantitate eficientă" are în vedere o astfel de cantitate dintr-un compus din invenție care ar trebui să fie eficientă într-o formă terapeutică dată. Așa cum este înțeles în domeniul de specialitate, o cantitate eficientă poate fi în una sau mai multe doze, *adică*, pentru a atinge obiectivul final al tratamentului dorit poate fi necesară o singură doză sau pot fi necesare mai multe doze. O cantitate eficientă poate fi considerată în contextul administrării unui sau mai multor agenți terapeutici (de exemplu, un compus, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia), și un singur agent poate fi considerat a fi administrat într-o cantitate eficientă dacă, împreună cu unul sau mai mulți alți agenți, poate fi sau este atins un rezultat dezirabil sau benefic. Dozele adecvate din oricare dintre compușii co-administrați pot fi opțional reduse datorită acțiunii combinate (de exemplu, efecte aditive sau sinergice) a compușilor.

O "cantitate eficientă terapeutic" se referă la o cantitate dintr-un compus sau sare a acestuia suficientă pentru a produce un rezultat terapeutic dorit.

Așa cum este utilizată în acest document, "formă de dozare unitară" se referă la unități discrete fizic, adecvate ca doze unitare, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ calculată pentru a produce efectul terapeutic dorit în asociere cu transportorul farmaceutic necesar. Formele de dozare unitară pot conține o singură terapie sau o terapie combinată.

Așa cum este utilizat în acest document, termenul "eliberare controlată" se referă la o formulare sau o fracțiune a acesteia care conține medicament, în care eliberarea medicamentului nu este imediată, *adică*, cu o formulare cu "eliberare controlată", administrarea nu are ca rezultat eliberarea imediată a medicamentului într-un bazin de absorbție. Termenul cuprinde formulări depozit concepute pentru a elibera treptat compusul medicamentos pe parcursul unei perioade extinse de timp.

Formulările cu eliberare controlată pot include o largă varietate de sisteme de eliberare a medicamentelor, în general implicând amestecarea compusului medicamentos cu transportori, polimeri sau alți compuși având caracteristicile de eliberare dorite (de exemplu, solubilitate dependentă de pH sau nedependentă de pH, diferite grade de solubilitate în apă, și altele asemenea) și formularea amestecului în conformitate cu calea de livrare dorită (de exemplu, capsule acoperite, rezervoare implantabile, soluții injectabile care conțin capsule biodegradabile, și altele asemenea).

Așa cum este utilizat în acest document, prin "acceptabil farmaceutic" sau "acceptabil farmacologic" se înțelege un material care nu este nedorit din punct de vedere biologic sau în alt mod, de exemplu, materialul poate fi încorporat într-o compoziție farmaceutică administrată unui pacient fără a provoca efecte biologice nedorite semnificative sau fără să interacționeze într-o manieră dăunătoare cu oricare dintre celelalte componente ale compoziției în care aceasta este conținută. Transportorii sau excipienții acceptabili farmaceutic au îndeplinit, de preferat, standardele cerute de testare toxicologică și de fabricație și/sau sunt incluși în Inactive Ingredient Guide pregătit de U.S. Food and Drug administration.

"Sărurile acceptabile farmaceutic" sunt acele săruri care păstrează cel puțin o parte din activitatea biologică a compusului liber (non-sare) și care pot fi administrate unui individ ca medicamente sau produse farmaceutice. Astfel de săruri, pentru exemplificare, includ: (1) săruri de adiție acidă, formate cu acizi anorganici cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic, și alții asemenea; sau formate cu acizi organici cum ar fi acidul acetic, acidul oxalic, acidul propionic, acidul succinic, acidul maleic, acidul tartaric și alții asemenea; (2) săruri formate atunci când un proton acid prezent în compusul părinte fie este înlocuit cu un ion de metal, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion alcalino-pământos, sau un ion de aluminiu; sau se coordonează cu o bază organică. Bazele organice acceptabile includ etanolamină, dietanolamină, trietanolamină și altele asemenea. Bazele anorganice acceptabile includ hidroxid de aluminiu, hidroxid de calciu, hidroxid de potasiu, carbonat de sodiu, hidroxid de sodiu, și altele asemenea. Sărurile acceptabile farmaceutic pot fi preparate *in situ* în procesul de fabricație, sau prin reacția separată a unui compus purificat din invenție în forma sa de acid liber sau de bază liberă cu o bază organică sau anorganică adecvată sau acid organic sau anorganic adecvat, respectiv, și izolarea sării astfel formate în timpul purificării ulterioare.

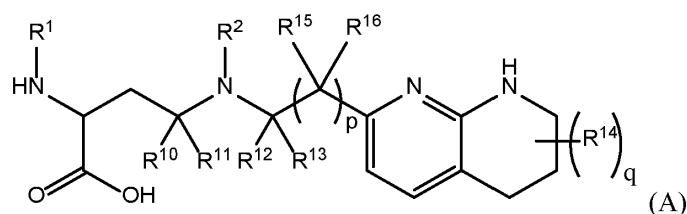
Termenul "excipient", așa cum este utilizat în acest document, înseamnă o substanță inertă sau inactivă care poate fi utilizată în producerea unui medicament sau a unui produs farmaceutic, cum ar fi o tabletă care conține un compus din invenție ca un ingredient activ. Diverse substanțe pot fi cuprinse de termenul excipient, incluzând, fără limitare, orice substanță utilizată ca un liant, dezintegrant, acoperire, ajutor de comprimare/încapsulare, cremă sau loțiune, lubrifianț, soluții pentru administrare parenterală, materiale pentru tablete masticabile, agent de îndulcire sau aromatizare, agent de suspendare/gelifiere, sau agent de granulare umedă. Lianții includ, de exemplu, carbomeri, povidonă, gumă xantan etc.; acoperirile includ, de exemplu, ftalat de acetat de celuloză, etilceluloză, gumă gellan, maltodextrină, acoperiri enterice etc.; ajutoarele de compresie/încapsulare includ, de exemplu, carbonat de calciu, dextroză, fructoză dc (dc = "direct compresibilă"), miere dc, lactoză (anhidrat sau monohidrat; opțional în combinație cu aspartam, celuloză, sau celuloză microcristalină), amidon dc, zaharoză etc.; dezintegrantii includ, de exemplu, croscarmeloză sodică, gumă gellan, amidon glicolat de sodiu etc.; cremele sau loțiunile includ, de exemplu, maltodextrină, caragenani etc.; lubrifianții includ, de exemplu, stearat de magneziu, acid stearic, stearil fumarat de sodiu etc.; materialele pentru tablete masticabile includ, de exemplu, dextroză, fructoză dc, lactoză (monohidrat, opțional în combinație cu aspartam sau celuloză) etc.; agenții de suspendare/gelifiere includ, *de exemplu*, caragenan, amidon glicolat de sodiu, gumă xantan etc.; îndulcitorii includ, de exemplu, aspartam, dextroză, fructoză dc, sorbitol, zaharoză dc, etc.; și agenții de granulare umedă includ, de exemplu, carbonat de calciu, maltodextrină, celuloză microcristalină etc.

Cu excepția cazului în care este declarat în alt fel, "în mod substanțial pur" are în vedere o compoziție care conține nu mai mult de 10% impurități, cum ar fi o compoziție care cuprinde mai puțin de 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, 0,5% impurități.

Se înțelege că aspectele și variantele de realizare descrise în acest document ca "cuprinzând" includ variante de realizare "constând din" și "constând în esență din".

Compuși

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (A):



sau o sare a acestuia, în care:

R^1 este C_6-C_{14} aril sau heteroaril cu 5 până la 10 membri în care C_6-C_{14} arilul și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt opțional substituiți cu R^{1a} ;

R^2 este hidrogen; deuteriu; C_1-C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} ; -OH; -O- C_1-C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} ; C_3-C_6 cicloalchil opțional substituit cu R^{2b} ; -O- C_3-C_6 cicloalchil opțional substituit cu R^{2b} ; heterocicil cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu R^{2c} ; sau $-S(O)_2R^{2d}$; cu condiția că orice atom de carbon legat direct la un atom de azot este opțional substituit cu o porțiune indivizibilă R^{2a} alta decât halogen; fiecare R^{1a} este în mod independent C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_8 cicloalchil, C_4-C_8 cicloalchenil, heterocicil cu 3 până la 12 membri, heteroaril cu 5 până la 10 membri, C_6-C_{14} aril, deuteriu, halogen, -CN, -OR³, -SR³, -NR⁴R⁵, -NO₂, -C=NH(OR³), -C(O)R³, -OC(O)R³, -C(O)OR³, -C(O)NR⁴R⁵, -NR³C(O)R⁴, -NR³C(O)OR⁴, -NR³C(O)NR⁴R⁵, -S(O)R³, -S(O)₂R³, -NR³S(O)R⁴, -NR³S(O)₂R⁴, -S(O)NR⁴R⁵, -S(O)₂NR⁴R⁵, sau -P(O)(OR⁴)(OR⁵), în care fiecare R^{1a} este, acolo unde este posibil, în mod independent substituit opțional cu deuteriu, halogen, oxo, -OR⁶, -NR⁶R⁷, -C(O)R⁶, -CN, -S(O)R⁶, -S(O)₂R⁶, -P(O)(OR⁶)(OR⁷), C_3-C_8 cicloalchil, heterocicil cu 3 până la 12 membri, heteroaril cu 5 până la 10 membri, C_6-C_{14} aril, sau C_1-C_6 alchil opțional substituit cu deuteriu, oxo, -OH sau halogen;

fiecare R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , și R^{2f} este în mod independent oxo sau R^{1a} ;

R^{2d} este C_1-C_6 alchil opțional substituit cu R^{2e} sau C_3-C_5 cicloalchil opțional substituit cu R^{2f} ;

R^3 este în mod independent hidrogen, deuteriu, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{14} aril, heteroaril cu 5 până la 6 membri sau heterocicil cu 3 până la 6 membri, în care C_1-C_6 alchilul, C_2-C_6 alchenilul, C_2-C_6 alchinilul, C_3-C_6 cicloalchilul, C_6-C_{14} arilul, heteroarilul cu 5 până la 6 membri și heterocicilul cu 3 până la 6 membri ai R^3 sunt în mod independent substituiți opțional cu halogen, deuteriu, oxo, -CN, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -P(O)(OR⁸)(OR⁹), sau C_1-C_6 alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, -OH sau oxo;

R^4 și R^5 sunt fiecare în mod independent hidrogen, deuteriu, C_1-C_6 alchil, C_2-C_6 alchenil, C_2-C_6 alchinil, C_3-C_6 cicloalchil, C_6-C_{14} aril, heteroaril cu 5 până la 6 membri sau heterocicil cu 3 până la 6 membri, în care C_1-C_6 alchilul, C_2-C_6 alchenilul, C_2-C_6 alchinilul, C_3-C_6 cicloalchilul, C_6-C_{14} arilul, heteroarilul cu 5 până la 6 membri și heterocicilul cu 3 până la 6 membri ai R^4 și R^5 sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu, halogen, oxo, -CN, -OR⁸, -NR⁸R⁹ sau C_1-C_6 alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, -OH sau oxo;

sau R^4 și R^5 sunt luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați pentru a forma un heterociclic cu 3 până la 6 membri opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo, -OR⁸, -NR⁸R⁹ sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo sau -OH; R^6 și R^7 sunt fiecare în mod independent hidrogen; deuteriu; C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; C₂-C₆ alchenil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; sau C₂-C₆ alchinil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; sau R^6 și R^7 sunt luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați pentru a forma un heterociclic cu 3 până la 6 membri opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; R^8 și R^9 sunt fiecare în mod independent hidrogen; deuteriu; C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; C₂-C₆ alchenil opțional substituit cu deuteriu, halogen sau oxo; sau C₂-C₆ alchinil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; sau R^8 și R^9 sunt luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați pentru a forma un heterociclic cu 3-6 membri opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, oxo, sau halogen; fiecare R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este în mod independent hidrogen sau deuteriu; R^{14} este deuteriu; q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8; fiecare R^{15} este în mod independent selectat dintre hidrogen, deuteriu, sau halogen; fiecare R^{16} este în mod independent selectat dintre hidrogen, deuteriu, sau halogen; și p este 3.

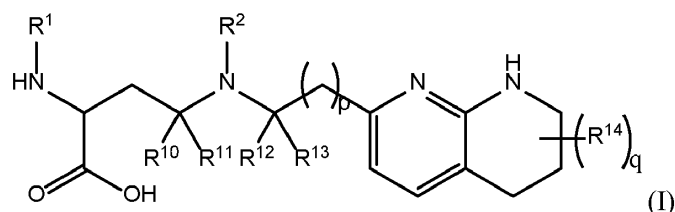
Într-o variantă este furnizat un compus cu formula (A), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO₂H și NHR¹ este în configurația "S". În altă variantă este furnizat un compus cu formula (A), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO₂H și NHR¹ este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (A) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

Într-o variantă a formulei (A), R² are condiția ca orice atom de carbon legat direct la un atom de azot este fie nesubstituit, fie este substituit cu deuteriu.

În descrierile din acest document se înțelege că fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect al unei porțiuni indivizibile se poate combina cu fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect al altor porțiuni indivizibile la fel ca

și cum absolut fiecare combinație de descrieri este listată în mod specific și individual. Pentru exemplificare, fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect furnizat în acest document cu privire la R^1 din formula (A) se poate combina cu fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect al lui R^2 la fel ca și cum absolut fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I)



sau o sare a acestuia, în care:

R^1 este C_6 - C_{14} aril sau heteroaril cu 5 până la 10 membri în care C_6 - C_{14} arilul și heteroarilul cu 5 până la 10 membri sunt opțional substituiți cu R^{1a} ;

R^2 este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} ; C_3 - C_6 cicloalchil opțional substituit cu R^{2b} ; heterociclil cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu R^{2c} ; sau $-S(O)_2R^{2d}$;

fiecare R^{1a} este în mod independent C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_8 cicloalchil, C_4 - C_8 cicloalchenil, heterociclil cu 3 până la 12 membri, heteroaril cu 5 până la 10 membri, C_6 - C_{14} aril, deuteriu, halogen, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-NR^4R^5$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^3)$, $-C(O)R^3$, $-OC(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-C(O)NR^4R^5$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^5$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-NR^3S(O)R^4$, $-NR^3S(O)_2R^4$, $-S(O)NR^4R^5$, $-S(O)_2NR^4R^5$, sau $-P(O)(OR^4)(OR^5)$, în care fiecare R^{1a} este, acolo unde este posibil, în mod independent substituit opțional cu deuteriu, halogen, oxo, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)R^6$, $-CN$, $-S(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-P(O)(OR^6)(OR^7)$, C_3 - C_8 cicloalchil, heterociclil cu 3 până la 12 membri, heteroaril cu 5 până la 10 membri, C_6 - C_{14} aril, sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu deuteriu, oxo, $-OH$ sau halogen;

fiecare R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , și R^{2f} este în mod independent oxo sau R^{1a} ;

R^{2d} este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu R^{2e} sau C_3 - C_5 cicloalchil opțional substituit cu R^{2f} ;

R^3 este în mod independent hidrogen, deuteriu, C_1 - C_6 alchil, C_2 - C_6 alchenil, C_2 - C_6 alchinil, C_3 - C_6 cicloalchil, C_6 - C_{14} aril, heteroaril cu 5 până la 6 membri sau heterociclil cu 3 până la 6 membri, în care C_1 - C_6 alchilul, C_2 - C_6 alchenilul, C_2 - C_6 alchinilul, C_3 - C_6 cicloalchilul, C_6 - C_{14} arilul, heteroarilul cu 5 până la 6 membri și heterociclilul cu 3 până la 6 membri ai R^3 sunt în mod independent substituiți opțional cu halogen, deuteriu,

oxo, -CN, -OR⁸, -NR⁸R⁹, -P(O)(OR⁸)(OR⁹), sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, -OH sau oxo;

R⁴ și R⁵ sunt fiecare în mod independent hidrogen, deuteriu, C₁-C₆ alchil, C₂-C₆ alchenil, C₂-C₆ alchinil, C₃-C₆ cicloalchil, C₆-C₁₄ aril, heteroaril cu 5 până la 6 membri sau heterociclic cu 3 până la 6 membri, în care C₁-C₆ alchilul, C₂-C₆ alchenilul, C₂-C₆ alchinilul, C₃-C₆ cicloalchilul, C₆-C₁₄ arilul, heteroarilul cu 5 până la 6 membri și heterociclicul cu 3 până la 6 membri ai R⁴ și R⁵ sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu, halogen, oxo, -CN, -OR⁸, -NR⁸R⁹ sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, -OH sau oxo;

sau R⁴ și R⁵ sunt luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați pentru a forma un heterociclic cu 3 până la 6 membri opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo, -OR⁸, -NR⁸R⁹ sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo sau -OH;

R⁶ și R⁷ sunt fiecare în mod independent hidrogen; deuteriu; C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; C₂-C₆ alchenil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; sau C₂-C₆ alchinil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; sau R⁶ și R⁷ sunt luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați pentru a forma un heterociclic cu 3 până la 6 membri opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo;

R⁸ și R⁹ sunt fiecare în mod independent hidrogen; deuteriu; C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; C₂-C₆ alchenil opțional substituit cu deuteriu, halogen sau oxo; sau C₂-C₆ alchinil opțional substituit cu deuteriu, halogen, sau oxo; sau R⁸ și R⁹ sunt luați împreună cu atomul la care aceștia sunt atașați pentru a forma un heterociclic cu 3-6 membri opțional substituit cu deuteriu, halogen, oxo sau C₁-C₆ alchil opțional substituit cu deuteriu, oxo, sau halogen;

fiecare R¹⁰, R¹¹, R¹², și R¹³ este în mod independent hidrogen or deuteriu;

R¹⁴ este deuteriu;

q este 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, sau 8; și

p este 3.

Într-o variantă este furnizat un compus cu formula (I), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO₂H și NHR¹ este în configurația "S". În altă variantă este furnizat un compus cu formula (I), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO₂H și NHR¹ este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând

amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

Într-o variantă a formulei (I), R^2 include condiția că orice atom de carbon legat direct la un atom de azot este opțional substituit cu o porțiune indivizibilă R^{2a} alta decât halogen. Într-o variantă a formulei (I), R^2 include condiția că orice atom de carbon legat direct la un atom de azot este fie nesubstituit, fie este substituit cu deuteriu.

În descrierile din acest document se înțelege că fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect al unei porțiuni indivizibile se poate combina cu fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect al altor porțiuni indivizibile la fel ca și cum absolut fiecare combinație de descrieri este listată în mod specific și individual. Pentru exemplificare, fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect furnizat în acest document cu privire la R^1 din formula (I) se poate combina cu fiecare descriere, variație, variantă de realizare sau aspect al lui R^2 la fel ca și cum absolut fiecare combinație ar fi listată în mod specific și individual.

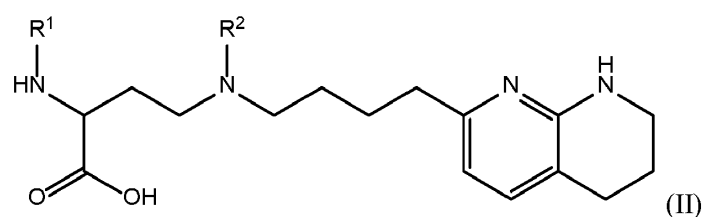
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), sau ale unei sări a acestuia, cel puțin unul dintre R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2e} , R^{2f} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , sau R^{16} este deuteriu.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), sau ale unei sări a acestuia, R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} . În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il opțional substituit cu R^{1a} . În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este heteroaril cu 5 până la 10 membri (de exemplu, pirazolil) sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, metil, difluormetil, și trifluormetil). În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este heteroaril cu 5 până la 10 membri (de exemplu, pirazolil sau piridinil) sau C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, metil, difluormetil, și trifluormetil). În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il substituit atât cu metil, cât și cu trifluormetil. În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il substituit atât cu metil, cât și cu piridinil. În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este C_6 - C_{14} aril (de exemplu, fenil). În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-4-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este $-CN$. În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-2-il opțional substituit cu R^{1a} . În unele variante de realizare, R^1 este pirimidin-2-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este halogen, C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, metil sau trifluormetil), $-CN$, sau C_3 - C_8 cicloalchil (de

exemplu, ciclopropil). În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), sau ale unei sări a acestuia, R^1 este chinazolin-4-il opțional substituit cu R^{1a} . În unele variante de realizare, R^1 este chinazolin-4-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este halogen (de exemplu, fluor și clor), C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, metil sau trifluormetil), sau C_1 - C_6 alcoxi (de exemplu, metoxi). În unele variante de realizare, R^1 este chinazolin-4-il opțional substituit cu R^{1a} în care R^{1a} este heteroaril cu 5 până la 10 membri (de exemplu, piridinil). În unele variante de realizare, R^1 este pirazolopirimidinil opțional substituit cu R^{1a} . În unele variante de realizare, R^1 este pirazolopirimidinil opțional substituit cu R^{1a} , în care R^{1a} este C_1 - C_6 alchil (de exemplu, metil). În unele variante de realizare unde R^1 este indicat ca opțional substituit cu R^{1a} , porțiunea indivizibilă R^1 este nesubstituită. În unele variante de realizare unde R^1 este indicat ca opțional substituit cu R^{1a} , porțiunea indivizibilă R^1 este substituită cu un R^{1a} . În unele variante de realizare unde R^1 este indicat ca opțional substituit cu R^{1a} , porțiunea indivizibilă R^1 este substituită cu 2 până la 6 sau 2 până la 5 sau 2 până la 4 sau 2 până la 3 porțiuni indivizibile R^{1a} , care pot fi identice sau diferite.

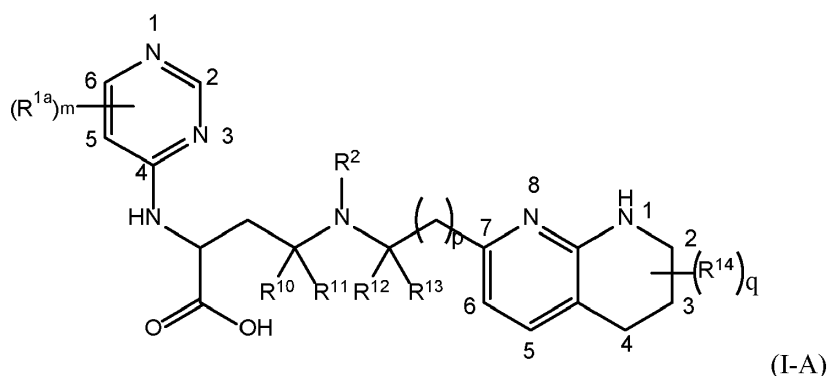
În unele variante de realizare ale formulei (I), incluzând variantele de realizare care descriu variabila R^1 , fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I), incluzând variantele de realizare care descriu variabila R^1 , și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II):



sau este o sare a acestuia, în care R^1 și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul este formula (I-A):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, sau 3, iar pozițiile pe inelul de pirimidină și pe inelul de tetrahidronaftiridină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-A), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-A), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-A) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

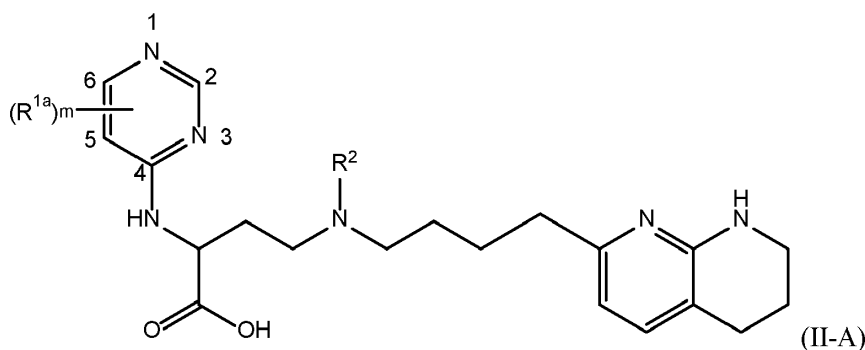
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 0, 1, 2, sau 3, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-A), m este 0, 1, 2, sau 3, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil (care într-o variantă poate fi C_1 - C_6 perhaloalchil), C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C_1 - C_6 alchilul, C_1 - C_6 haloalchilul, C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale formulei (I-A), m este 1, 2 sau 3.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 1, și R^{1a} este în poziția 2. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 1, și R^{1a} este în poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 5. În unele variante de realizare ale

compusului cu formula (I-A), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 6. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} grupările pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-A), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

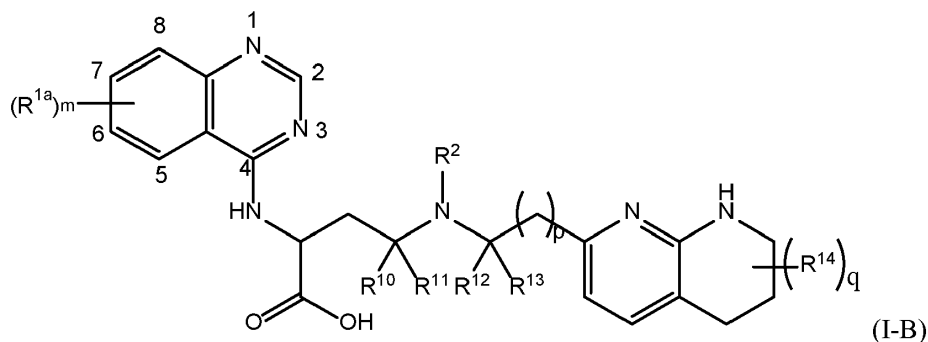
În unele variante de realizare ale formulei (I-A), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-A), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-A), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-A):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, sau 3, și pozițiile pe inelul de pirimidină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-A) și (II-A).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul are formula (I-B):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5, și pozițiile pe inelul de chinazolină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-B), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-B), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-B) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, $-CN$, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-B), m este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil (care într-o variantă poate fi C_1 - C_6 perhaloalchil), C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, $-CN$, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C_1 - C_6 alchilul, C_1 - C_6 haloalchilul, C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 1, 2, 3, 4, sau 5.

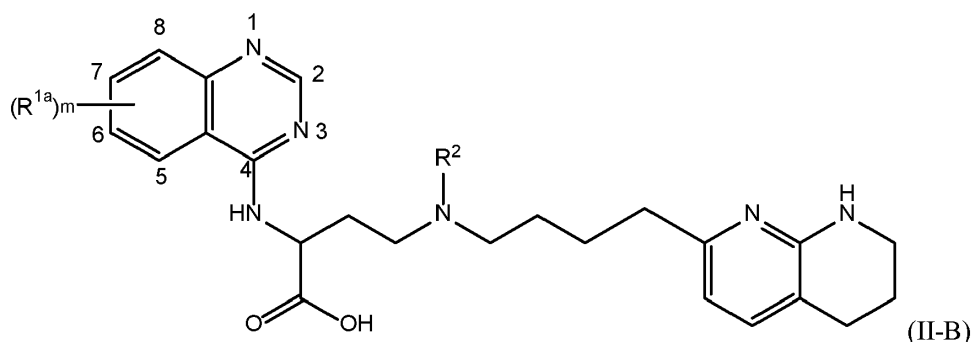
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 1, și R^{1a} este în poziția 2. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 1, și R^{1a} este în poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 1, și R^{1a} este în poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 1, și R^{1a} este în poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 8. În

unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 7 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod

independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-B), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO₂H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

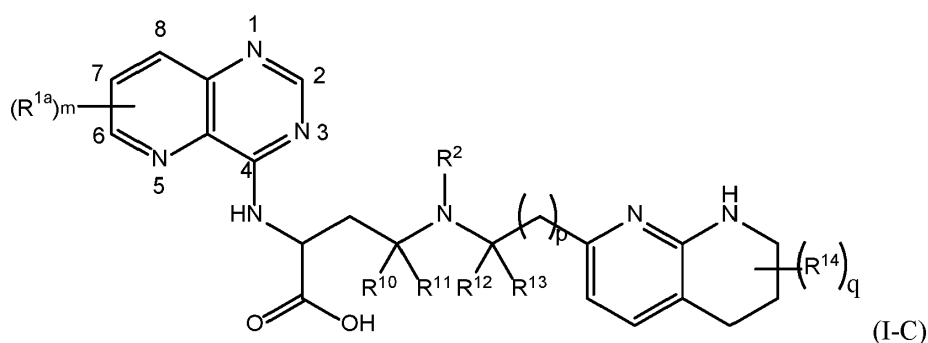
În unele variante de realizare ale formulei (I-B), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, fiecare dintre R¹⁰, R¹¹, R¹² și R¹³ este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-B), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, și/sau variabilele R¹⁰, R¹¹, R¹² și R¹³, q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-B), R¹⁰, R¹¹, R¹² și R¹³ sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-B):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R² sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5, și pozițiile pe inelul de chinazolină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a}, R² și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-B) și (II-B).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R¹ este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a}, compusul are formula (I-C):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a}, R², R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și pozițiile pe inelul de pirido[3,2-d]pirimidină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-C), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO₂H și NH este în

configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-C), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-C) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

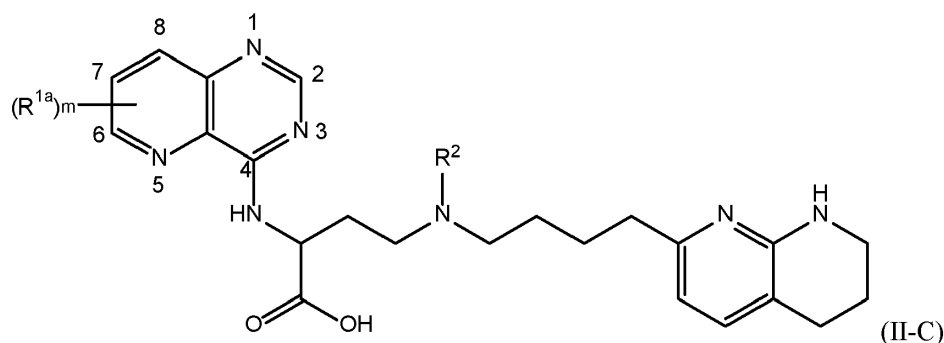
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-C), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalchil (care într-o variantă poate fi $\text{C}_1\text{-C}_6$ perhaloalchil), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchilul, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalchilul, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 1, 2, 3, sau 4

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 1, și R^{1a} este în poziția 2. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 1, și R^{1a} este în poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 1, și R^{1a} este în poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 7 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale

compusului cu formula (I-C), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-C), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

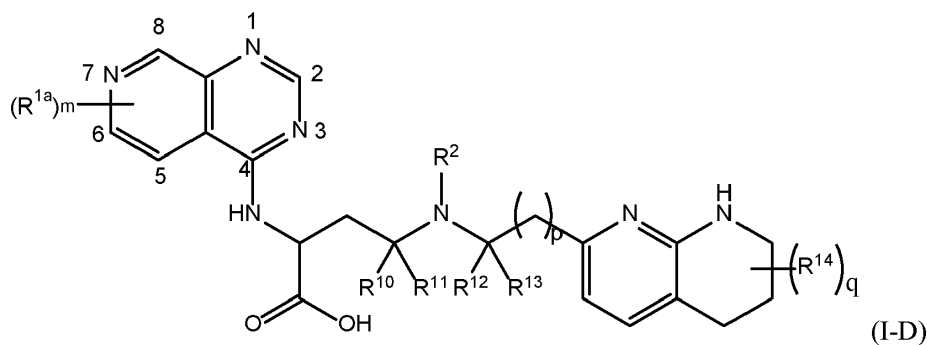
În unele variante de realizare ale formulei (I-C), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-C), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-C), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-C):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și pozițiile pe inelul de pirido[3,2-d]pirimidină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-C) și (II-C).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul are formula (I-D):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și pozițiile pe inelul de pirido[3,4-d]pirimidină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-D), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-D), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-D) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

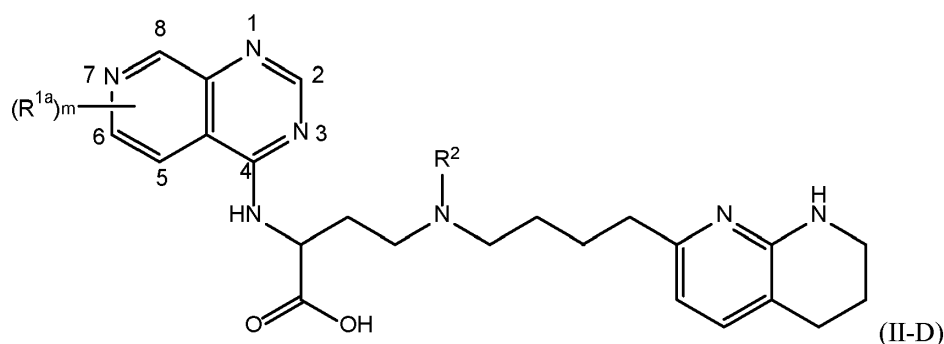
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-D), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil (care într-o variantă poate fi C_1 - C_6 perhaloalchil), C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C_1 - C_6 alchilul, C_1 - C_6 haloalchilul, C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 1, 2, 3, sau 4.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 1, și R^{1a} este în poziția 2. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 1, și R^{1a} este în poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 1, și R^{1a} este în poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția

5 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, și poziția 8. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-D), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

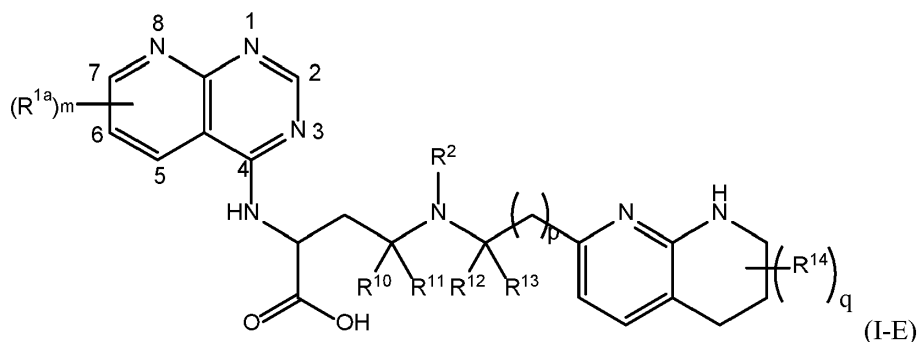
În unele variante de realizare ale formulei (I-D), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-D), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-D), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-D):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și pozițiile pe inelul de pirido[3,4-d]pirimidină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-D) și (II-D).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul are formula (I-E):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și pozițiile pe inelul de pirido[2,3-d]pirimidină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-E), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-E), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-E) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

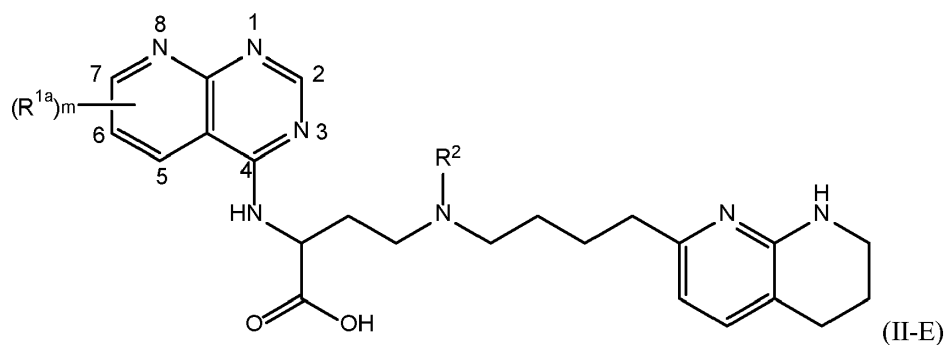
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-E), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalchil (care într-o variantă poate fi $\text{C}_1\text{-C}_6$ perhaloalchil), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchilul, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalchilul, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 1, 2, 3, sau 4.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 1, și R^{1a} este în poziția 2. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 1, și R^{1a} este în poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 1, și R^{1a} este în poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula

(I-E), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 6 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 3, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, și poziția 7. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-E), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

În unele variante de realizare ale formulei (I-E), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-E), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

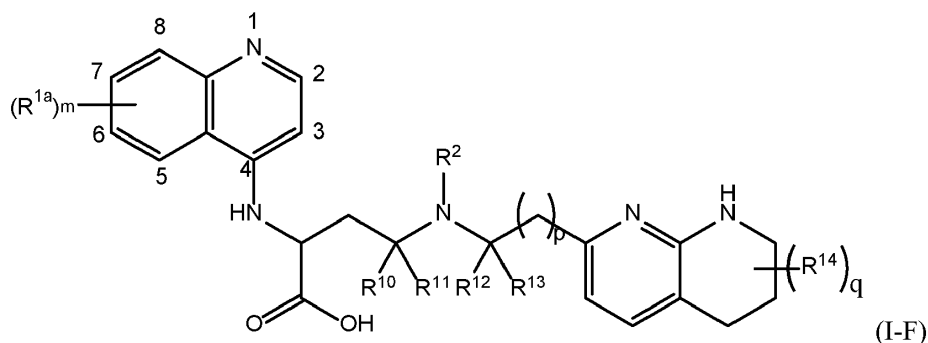
În unele variante de realizare ale formulei (I-E), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-E):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, sau 4, și pozițiile pe inelul de pirido[2,3-d]pirimidină sunt așa cum

este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-E) și (II-E).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul are formula (I-F):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 și pozițiile pe inelul de chinolină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-F), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-F), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-F) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

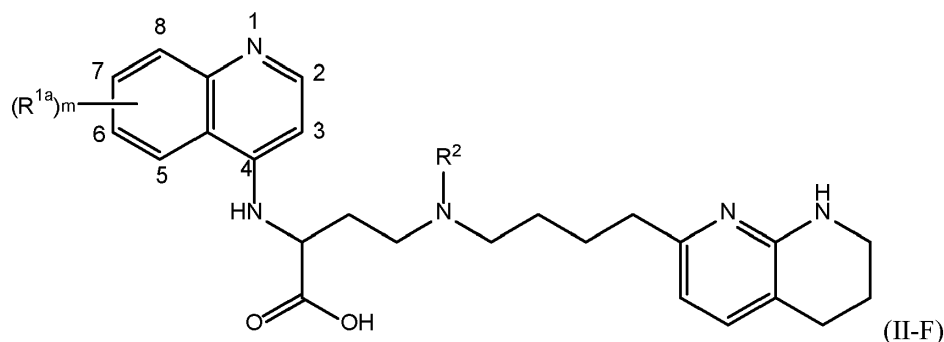
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, $-CN$, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-F), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil (care într-o variantă poate fi C_1 - C_6 perhaloalchil), C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, $-CN$, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C_1 - C_6 alchilul, C_1 - C_6 haloalchilul, C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6.

[illegible]

compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3, poziția 5, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3, poziția 5, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3, poziția 5, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 4, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 3, poziția 5, poziția 6, și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 3, poziția 5, poziția 6, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 3, poziția 5, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 3, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 5, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3, poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), m este 6, și grupările R^{1a} sunt în poziția 2, poziția 3, poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-F), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

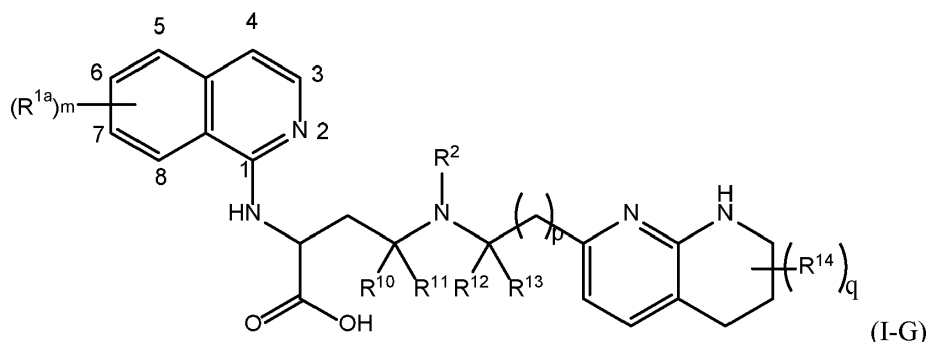
În unele variante de realizare ale formulei (I-F), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} este hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-F), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-F), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-F):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 și pozițiile pe inelul de chinolină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-F) și (II-F).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul are formula (I-G):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 și pozițiile pe inelul de izochinolină sunt așa cum este indicat.

Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-G), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-G), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-G) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu,

halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-G), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, C_1 - C_6 alchil, C_1 - C_6 haloalchil (care într-o variantă poate fi C_1 - C_6 perhaloalchil), C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C_1 - C_6 alchilul, C_1 - C_6 haloalchilul, C_1 - C_6 alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, 2, 3, 4, 5, sau 6.

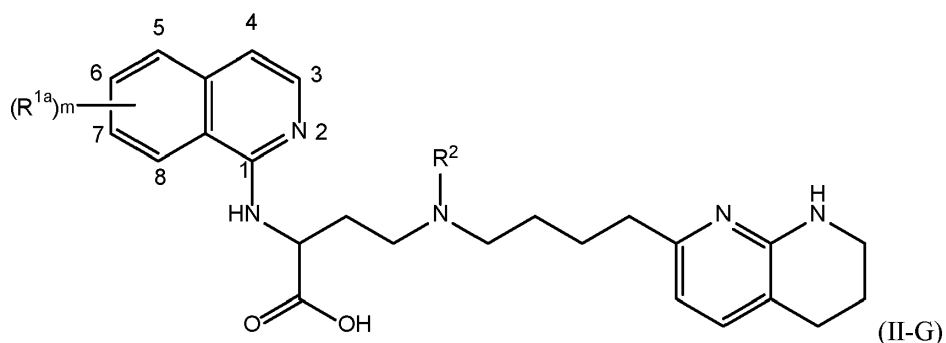
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, și R^{1a} este în poziția 3. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, și R^{1a} este în poziția 4. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, și R^{1a} este în poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, și R^{1a} este în poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 1, și R^{1a} este în poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3 și poziția 4. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 4 și poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 4 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 4 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 4 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3 și poziția 5. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3 și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 5 și poziția 7. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția

[illegible]

poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), m este 6, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3, poziția 4, poziția 5, poziția 6, poziția 7, și poziția 8. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-G), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

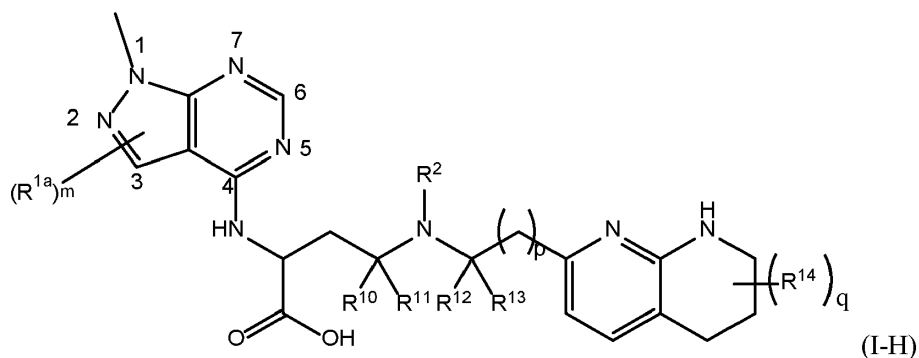
În unele variante de realizare ale formulei (I-G), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-G), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m, și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-G), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-G):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, 2, 3, 4, 5, sau 6 și pozițiile pe inelul de izochinolină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-G) și (II-G).

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} , compusul are formula (I-H):



sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} , R^2 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , q și p sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, sau 2, și pozițiile pe inelul de 1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidină sunt așa cum este indicat.

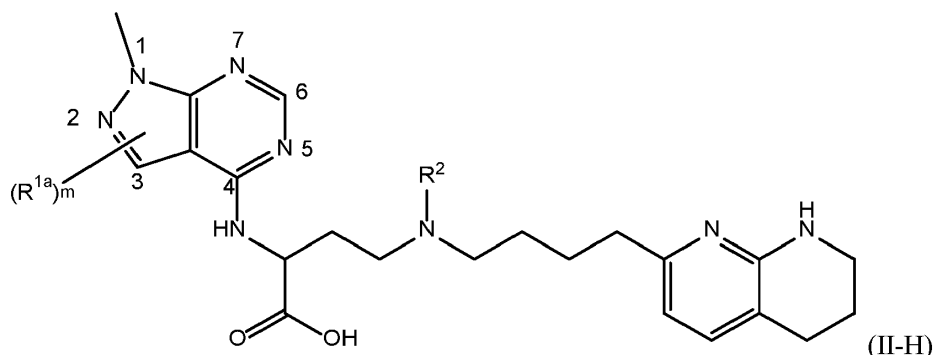
Într-o variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-H), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "S". În altă variantă de realizare este furnizat un compus cu formula (I-H), sau o sare a acestuia, în care carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH este în configurația "R". Amestecurile unui compus cu formula (I-H) sunt, de asemenea, cuprinse, incluzând amestecurile racemice sau non-racemice ale unui compus dat, și amestecuri de doi sau mai mulți compuși cu formule chimice diferite.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), m este 0, 1, sau 2, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, $-CN$, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I-H), m este 0, 1, sau 2, și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, C_1-C_6 alchil, C_1-C_6 haloalchil (care într-o variantă poate fi C_1-C_6 perhaloalchil), C_1-C_6 alcoxi, hidroxi, $-CN$, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C_1-C_6 alchilul, C_1-C_6 haloalchilul, C_1-C_6 alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), m este 1 sau 2.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), m este 0. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), m este 1, și R^{1a} este în poziția 3. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), m este 1, și R^{1a} este în poziția 6. În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), m este 2, și grupările R^{1a} sunt în poziția 3 și poziția 6. Ori de câte ori este prezentă mai mult de o grupare R^{1a} , grupările R^{1a} pot fi alese în mod independent. În oricare dintre aceste variante de realizare ale compusului cu formula (I-H), sau ale unei sări a acestuia, carbonul care poartă porțiunile indivizibile CO_2H și NH poate fi în configurația "S" sau configurația "R".

În unele variante de realizare ale formulei (I-H), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , fiecare dintre R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen. În unele variante de realizare ale formulei (I-H), incluzând variantele de realizare care descriu variabilele R^{1a} și m , și/sau variabilele R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} , q este 0.

În unele variante de realizare ale formulei (I-H), R^{10} , R^{11} , R^{12} și R^{13} sunt hidrogen, p este 3, q este 0 și compusul are formula (II-H):

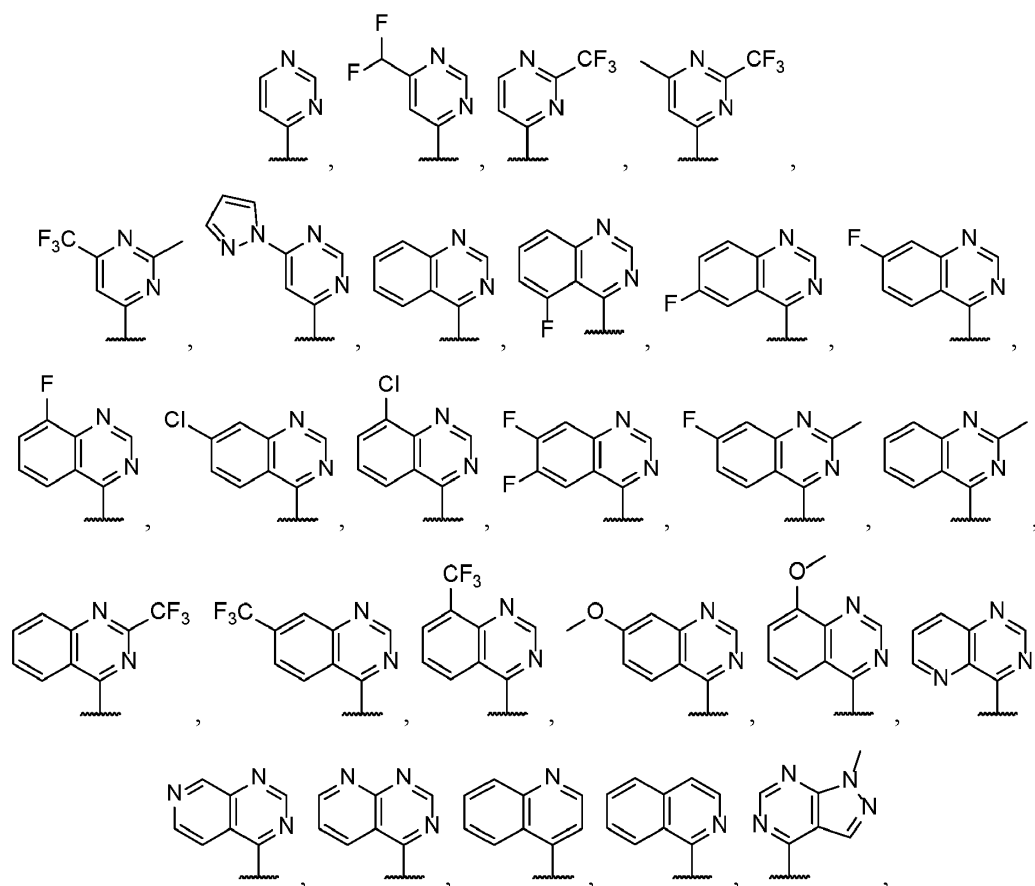


sau este o sare a acestuia, în care R^{1a} și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), m este 0, 1, sau 2, și pozițiile pe inelul de 1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină sunt așa cum este indicat. Toate descrierile lui R^{1a} , R^2 și m cu referire la formula (I) se aplică în mod egal formulelor (I-H) și (II-H).

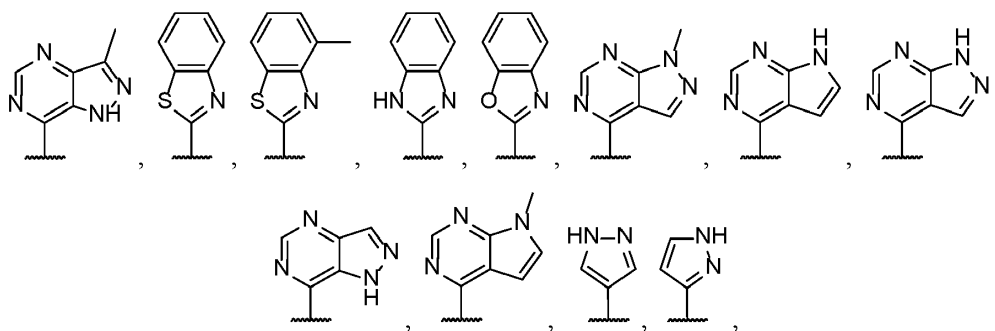
Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu R^{1a} . În unele variante de realizare, R^1 este heteroaril nesubstituit cu 5 până la 10 membri (de exemplu, piridinil, pirimidinil, chinoxalinil, chinazolinil, pirazolopirimidinil, chinolinil, piridopirimidinil, tienopirimidinil, piridinil, pirolopirimidinil, benzotiazolil, izochinolinil, purinil, sau benzooxazolil). În unele variante de realizare, R^1 este heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit cu 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite, în care fiecare R^{1a} este în mod independent selectat dintre halogen (de exemplu, fluor, clor, sau brom), C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, sau $C(CH_3)_3$), C_3 - C_6 cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), heteroaril cu 5 până la 10 membri (de exemplu, piridinil sau pirazolil), C_6 - C_{14} aril (de exemplu, fenil), $-CN$, $-OR^3$ (de exemplu, $-OCH_3$), și $-NR^4R^5$ (de exemplu, $-N(CH_3)_2$). În unele variante de realizare, R^1 este heteroaril cu 5 membri (de exemplu, pirazolil) substituit cu 1, 2, 3, sau 4 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite și este selectat dintre $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, și $-CF_3$. În unele variante de realizare, R^1 este heteroaril cu 6 membri (de exemplu, piridinil, pirimidinil, sau pirazinil) substituit cu 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite și este selectat dintre halogen (de exemplu, fluor, clor, sau brom), C_3 - C_6 cicloalchil (de exemplu, ciclopropil), heteroaril cu 5 până la 6 membri (de exemplu, piridinil sau pirazolil), C_6 - C_{10} aril (de exemplu, fenil), C_1 - C_4 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, $-CH_3$, $-CF_3$ sau $C(CH_3)_3$), $-CN$, $-OR^3$ (de exemplu, $-OCH_3$), și $-NR^4R^5$ (de exemplu, $-N(CH_3)_2$). În unele variante de realizare, R^1 este

heteroaril cu 9 membri (de exemplu, pirazolopirimidinil, pirolpirimidinil, tienopirimidinil, indazolil, indolil, sau benzoimidazolil) substituit cu 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite și este selectat dintre $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, și $-\text{CF}_3$. În unele variante de realizare, R^1 este heteroaril cu 10 membri (de exemplu, chinazolinil) substituit cu 1, 2, 3, 4, sau 5 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite și este selectat dintre halogen (de exemplu, fluor sau clor), heteroaril cu 5 până la 6 membri (de exemplu, piridinil), C_1 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, $-\text{CH}_3$ sau $-\text{CF}_3$), și $-\text{OR}^3$ (de exemplu, $-\text{OCH}_3$).

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este selectat din grupul care este constituit din

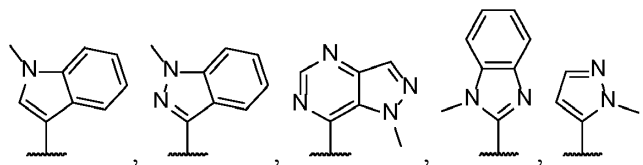


și oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de deuteriu. Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este selectat dintre oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de tritium. Pentru exemplificare, în unele variante de realizare, fiecare hidrogen legat la un carbon din inel din grupările de mai sus poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritium. Fiecare hidrogen legat de un carbon aciclic în grupările de mai sus,



și oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de deuteriu. Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este selectat dintre oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de tritiiu. Pentru exemplificare, în unele variante de realizare, fiecare hidrogen legat de un atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Fiecare hidrogen legat de un carbon aciclic în grupările de mai sus, de exemplu, atomi de carbon metil sau metoxi, poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, grupările de mai sus pot fi perdeuterate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu deuteriu, sau pertritiate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu tritiiu. În unele variante de realizare, unul sau mai mulți atomi de carbon din inel în grupările de mai sus pot fi înlocuiți cu ^{13}C . Pentru exemplificare, în inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel în inelul legat direct la restul compusului pot fi înlocuiți cu ^{13}C . În inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel pot fi înlocuiți cu ^{13}C în inelul care substituie sau este fuzionat cu inelul legat de restul compusului. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, fiecare atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu ^{13}C .

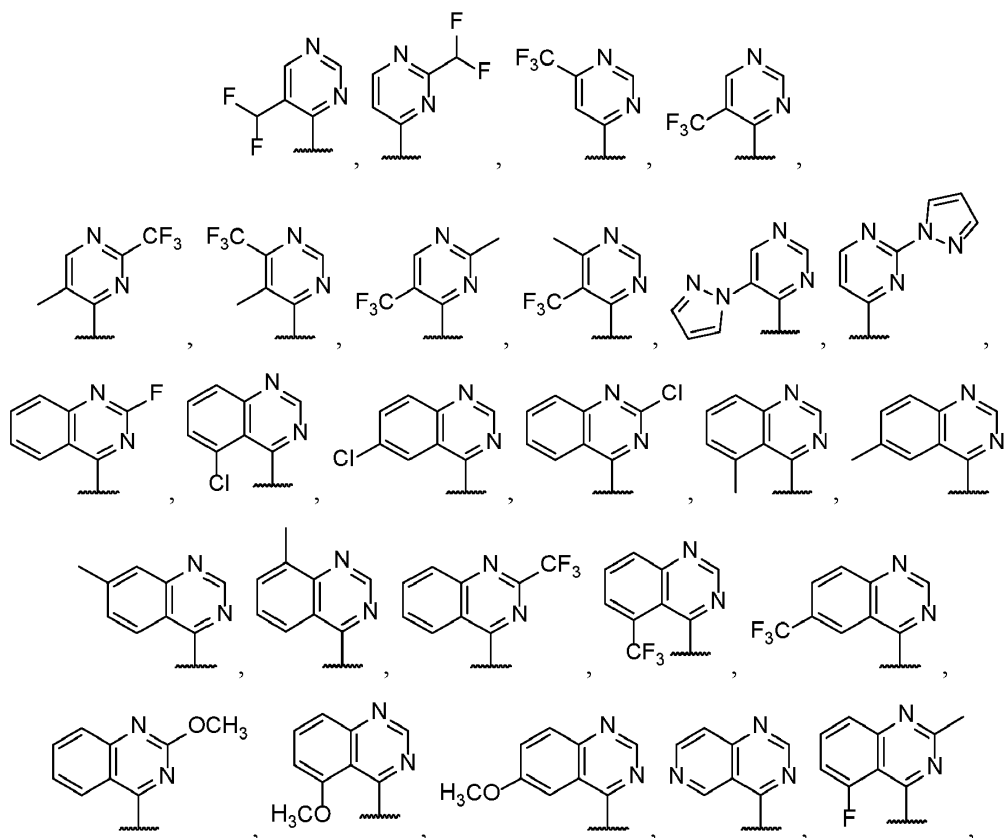
Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este selectat din grupul care este constituit din



și oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de deuteriu. Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este

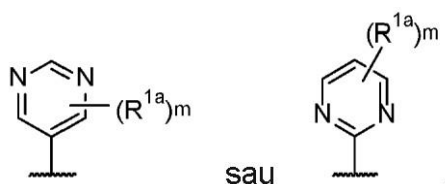
selectat dintre oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de tritiiu. Pentru exemplificare, în unele variante de realizare, fiecare hidrogen legat de un atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Fiecare hidrogen legat de un carbon aciclic în grupările de mai sus, de exemplu, atomi de carbon metil sau metoxi, poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, grupările de mai sus pot fi perdeuterate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu deuteriu, sau pertritiate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu tritiiu. În unele variante de realizare, unul sau mai mulți atomi de carbon din inel în grupările de mai sus pot fi înlocuiți cu ^{13}C . Pentru exemplificare, în inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel în inelul legat direct la restul compusului pot fi înlocuiți cu ^{13}C . În inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel pot fi înlocuiți cu ^{13}C în inelul care substituie sau este fuzionat cu inelul legat de restul compusului. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, fiecare atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu ^{13}C .

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este selectat din grupul care este constituit din

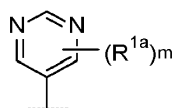


și oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de deuteriu. Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I) sau (II), sau o sare a acestuia, în care R^1 este selectat dintre oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de tritiiu. Pentru exemplificare, în unele variante de realizare, fiecare hidrogen legat de un atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Fiecare hidrogen legat de un carbon aciclic în grupările de mai sus, de exemplu, atomi de carbon metil sau metoxi, poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, grupările de mai sus pot fi perdeuterate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu deuteriu, sau pertritiate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu tritiiu. În unele variante de realizare, unul sau mai mulți atomi de carbon din inel în grupările de mai sus pot fi înlocuiți cu ^{13}C . Pentru exemplificare, în inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel în inelul legat direct la restul compusului pot fi înlocuiți cu ^{13}C . În inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel pot fi înlocuiți cu ^{13}C în inelul care substituie sau este fuzionat cu inelul legat de restul compusului. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, fiecare atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu ^{13}C .

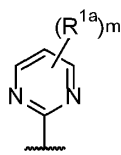
Grupările R^1 descrise în acest document ca porțiuni indivizibile (prezentate cu un simbol ) sunt prezentate ca atașate în poziții specifice (de exemplu, pirimid-4-il, chinazolin-4-il, izochinolin-1-il) dar ele pot fi atașate, de asemenea, prin intermediul oricărei alte valențe disponibile (de exemplu, pirimid-2-il). În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I) sau (II), sau ale unei sări a acestuia, R^1 este



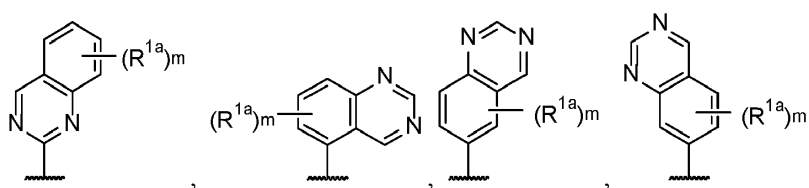
în care m este 0, 1, 2, sau 3 și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I) sau (II), sau a unei sări a acestuia, R^1 este



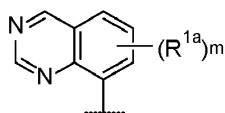
sau



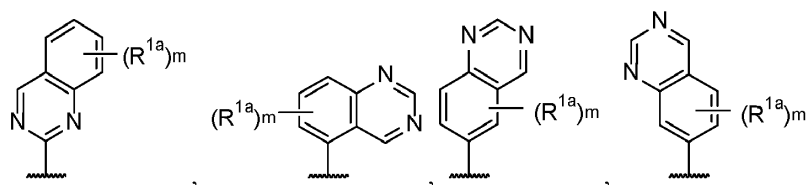
în care m este 1, 2, sau 3 și fiecare R^{1a} este în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. În altă variantă de realizare, R^1 este



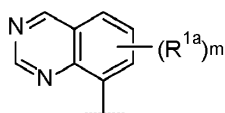
sau



în care m este 0, 1, 2, 3, 4, sau 5 și fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară de realizare a compusului cu formula (I) or (II), sau o sare a acestuia, R^1 este



sau



în care m este 1, 2, 3, 4, sau 5 și fiecare R^{1a} este în mod independent deuteriu, halogen, alchil, haloalchil, alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril, în care alchilul, haloalchilul, alcoxi, hidroxi și heteroarilul lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu. Într-o variantă suplimentară a unor astfel de variante de realizare, fiecare R^{1a} este, acolo unde este cazul, în mod independent, deuteriu, halogen, C_1 - C_6

alchil, C₁-C₆ haloalchil (care într-o variantă poate fi C₁-C₆ perhaloalchil), C₁-C₆ alcoxi, hidroxi, -CN, sau heteroaril cu 5 până la 10 membri, în care C₁-C₆ alchilul, C₁-C₆ haloalchilul, C₁-C₆ alcoxi, hidroxi, și heteroarilul cu 5 până la 10 membri ai lui R^{1a} sunt în mod independent substituiți opțional cu deuteriu.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau ale unei sări a acestuia, R² este C₁-C₆ alchil opțional substituit cu R^{2a}. În unele variante de realizare, R² este C₁-C₆ alchil opțional substituit cu R^{2a} unde R^{2a} este: halogen (de exemplu, fluor); C₃-C₈ cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclobutil opțional substituit cu fluor); heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu C₁-C₆ alchil (de exemplu, pirazolil opțional substituit cu metil); -S(O)₂R³; -NR⁴R⁵; -NR³C(O)R⁴; oxo; sau -OR³. În unele variante de realizare, R² este C₁-C₆ alchil opțional substituit cu R^{2a} unde R^{2a} este: halogen (de exemplu, fluor); C₃-C₈ cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclobutil opțional substituit cu fluor); heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu C₁-C₆ alchil (de exemplu, pirazolil opțional substituit cu metil); heterociclic cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu halogen (de exemplu, oxetanil opțional substituit cu fluor), -S(O)₂R³; -NR⁴R⁵; -NR³C(O)R⁴; oxo; sau -OR³. În unele variante de realizare, R² este C₁-C₆ alchil opțional substituit cu -OR³ în care R³ este: hidrogen; C₁-C₆ alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, metil, etil, difluormetil, -CH₂CHF₂, și -CH₂CF₃); C₃-C₆ cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclopropil substituit cu fluor); C₆-C₁₄ aril opțional substituit cu halogen (de exemplu, fenil opțional substituit cu fluor); sau heteroaril cu 5 până la 6 membri opțional substituit cu halogen sau C₁-C₆ alchil (de exemplu, piridinil opțional substituit cu fluor sau metil). În unele variante de realizare, R² este -CH₂CH₂OCH₃. În unele variante de realizare, R² este C₁-C₆ alchil substituit atât cu halogen, cât și cu OR³. În unele variante de realizare, R² este n-propil substituit atât cu halogen, cât și cu alcoxi (de exemplu, -CH₂CH(F)CH₂OCH₃). În unele variante de realizare unde R² este indicat ca opțional substituit cu R^{2a}, porțiunea indivizibilă R² este nesubstituită. În unele variante de realizare unde R² este indicat ca opțional substituit cu R^{2a}, porțiunea indivizibilă R² este substituită cu un R^{2a}. În unele variante de realizare unde R² este indicat ca opțional substituit cu R^{2a}, porțiunea indivizibilă R² este substituită cu 2 până la 6 sau 2 până la 5 sau 2 până la 4 sau 2 până la 3 porțiuni indivizibile R^{2a}, care pot fi identice sau diferite.

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau ale unei sări a acestuia, R^2 este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} . În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} unde R^{2a} este: halogen (de exemplu, fluor); C_3 - C_8 cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclobutil opțional substituit cu fluor); heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu C_1 - C_6 alchil (de exemplu, pirazolil opțional substituit cu metil); - $S(O)_2R^3$; - NR^4R^5 ; - $NR^3C(O)R^4$; oxo; sau - OR^3 . În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} unde R^{2a} este: halogen (de exemplu, fluor); C_3 - C_8 cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclobutil opțional substituit cu fluor); heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu C_1 - C_6 alchil (de exemplu, pirazolil opțional substituit cu metil); heterociclic cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu halogen (de exemplu, oxetanil opțional substituit cu fluor); - $S(O)_2R^3$; - NR^4R^5 ; - $NR^3C(O)R^4$; oxo; sau - OR^3 . În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu R^{2a} unde R^{2a} este: halogen (de exemplu, fluor); C_3 - C_8 cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclobutil opțional substituit cu fluor); C_6 - C_{14} aril (de exemplu, fenil); heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu C_1 - C_6 alchil (de exemplu, tiazolil sau pirazolil opțional substituit cu metil); heterociclic cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu halogen sau oxo (de exemplu, R^{2a} este: oxetanil opțional substituit cu fluor; tetrahidrofuranil; pirolidinil opțional substituit cu oxo; morfolinil opțional substituit cu oxo; sau dioxanil); - $S(O)_2R^3$; - NR^4R^5 ; - $NR^3C(O)R^4$; oxo; - OR^3 ; sau -CN. În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu - OR^3 în care R^3 este: hidrogen; C_1 - C_6 alchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, metil, etil, difluormetil, - CH_2CHF_2 , și - CH_2CF_3); C_3 - C_6 cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclopropil substituit cu fluor); C_6 - C_{14} aril opțional substituit cu halogen (de exemplu, fenil opțional substituit cu fluor); sau heteroaril cu 5 până la 6 membri opțional substituit cu halogen sau C_1 - C_6 alchil (de exemplu, piridinil opțional substituit cu fluor sau metil). În unele variante de realizare, R^2 este - $CH_2CH_2OCH_3$. În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil substituit atât cu halogen, cât și cu OR^3 . În unele variante de realizare, R^2 este n-propil substituit atât cu halogen, cât și cu alcoxi (de exemplu, - $CH_2CH(F)CH_2OCH_3$). În unele variante de realizare unde R^2 este indicat ca opțional substituit cu R^{2a} , porțiunea indivizibilă R^2 este nesubstituită. În unele variante de realizare unde R^2 este indicat ca opțional substituit cu R^{2a} , porțiunea indivizibilă R^2 este substituită cu un R^{2a} . În unele variante

de realizare unde R^2 este indicat ca opțional substituit cu R^{2a} , porțiunea indivizibilă R^2 este substituită cu 2 până la 6 sau 2 până la 5 sau 2 până la 4 sau 2 până la 3 porțiuni indivizibile R^{2a} , care pot fi identice sau diferite. În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil substituit cu două grupări de halogen, care pot fi identice sau diferite (de exemplu, două grupări de fluor). În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil substituit cu două grupări $-OR^3$, care pot fi identice sau diferite (de exemplu, două grupări $-OH$, o grupare $-OH$ și o grupare $-OCH_3$, sau două grupări $-OCH_3$). În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil substituit cu o grupare halogen (de exemplu, fluor) și o grupare $-OR^3$ (de exemplu, $-OH$ sau $-OCH_3$). În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil substituit cu două grupări de halogen, care pot fi identice sau diferite (de exemplu, două grupări de fluor), și o grupare $-OR^3$ (de exemplu, $-OH$ sau $-OCH_3$). În unele variante de realizare, R^2 este C_1 - C_6 alchil substituit cu o grupare halogen (de exemplu, fluor) și două grupări $-OR^3$, care pot fi identice sau diferite (de exemplu, două grupări $-OH$, o grupare $-OH$ și o grupare $-OCH_3$, sau două grupări $-OCH_3$).

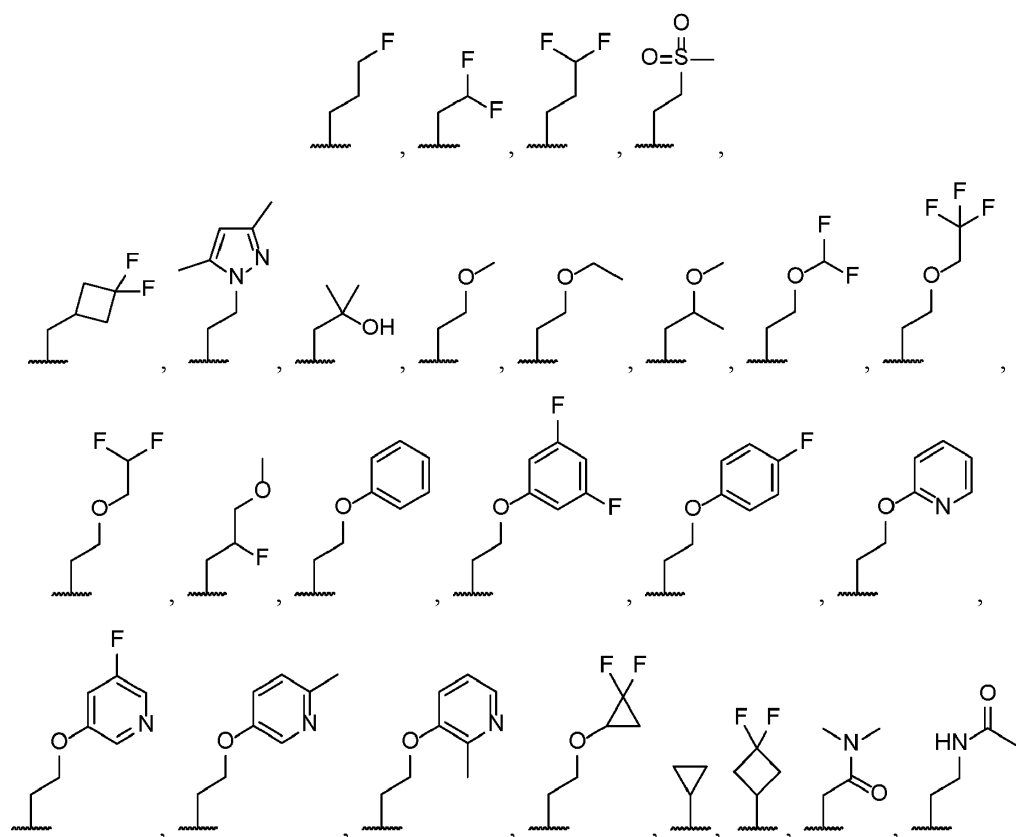
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau ale unei sări a acestuia, R^2 este C_3 - C_6 cicloalchil opțional substituit cu R^{2b} . În unele variante de realizare, R^2 este C_3 - C_6 cicloalchil substituit cu 1 sau 2 porțiuni indivizibile R^{2b} care pot fi identice sau diferite. În unele variante de realizare, R^2 este C_3 - C_4 cicloalchil opțional substituit cu halogen (de exemplu, ciclopropil nesubstituit sau ciclobutil opțional substituit cu fluor). În unele variante de realizare, R^2 este C_3 - C_4 cicloalchil opțional substituit cu atom (atomi) de deuteriu, sau tritiiu. Pentru exemplificare, în unele variante de realizare, fiecare hidrogen legat de un atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Fiecare hidrogen legat de un carbon aciclic în grupările de mai sus, de exemplu, atomi de carbon metil sau metoxi, poate fi înlocuit cu un izotop corespunzător, de exemplu, deuteriu sau tritiiu. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, grupările de mai sus pot fi perdeuterate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu deuteriu, sau pertritiate, în care fiecare hidrogen este înlocuit cu tritiiu. În unele variante de realizare, unul sau mai mulți atomi de carbon din inel în grupările de mai sus pot fi înlocuiți cu ^{13}C . Pentru exemplificare, în inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel în inelul legat direct la restul compusului pot fi înlocuiți cu ^{13}C . În inelele policiclice dintre grupările de mai sus, unul

sau mai mulți atomi de carbon de inel pot fi înlocuiți cu ^{13}C în inelul care substituie sau este fuzionat cu inelul legat de restul compusului. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, fiecare atom de carbon de inel în grupările de mai sus poate fi înlocuit cu ^{13}C .

În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau ale unei sări a acestuia, R^2 este hidrogen.

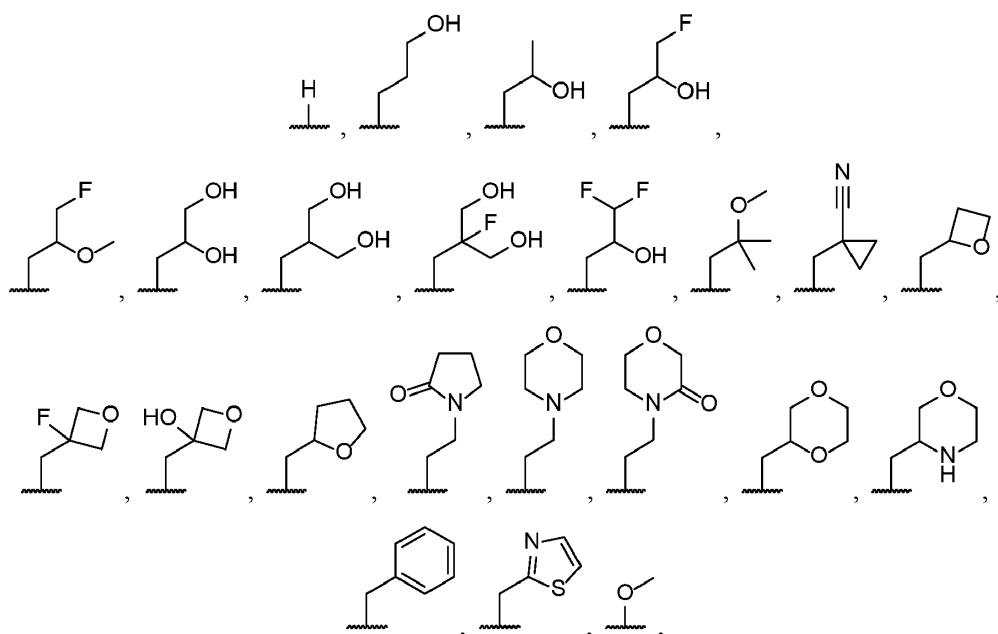
În unele variante de realizare ale compusului cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau ale unei sări a acestuia, R^2 este $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alchil opțional substituit cu R^{2a} . În unele variante de realizare, R^2 este $-\text{OCH}_3$.

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau o sare a acestuia, în care R^2 este selectat din grupul care este constituit din



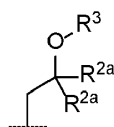
și oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de deuteriu.

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau o sare a acestuia, în care R^2 este selectat din grupul care este constituit din



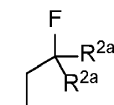
și oricare dintre grupările de mai sus în care oricare atom de hidrogen sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu atom (atomi) de deuteriu.

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau o sare a acestuia, în care R^2 este



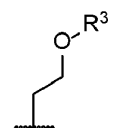
în care R^3 și fiecare R^{2a} sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I).

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau o sare a acestuia, în care R^2 este



în care fiecare R^{2a} sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I).

Este furnizat, de asemenea, un compus cu formula (I), (II), (I-A), (II-A), (I-B), (II-B), (I-C), (II-C), (I-D), (II-D), (I-E), (II-E), (I-F), (II-F), (I-G), (II-G), (I-H) sau (II-H), sau o sare a acestuia, în care R^2 este



în care R^3 este așa cum este definit pentru formula (I).

Într-o variantă de realizare a formulei (I), gruparea tetrahidronaftiridină este disubstituită cu deuteriu în poziția 2.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau o sare a acestuia (inclusiv o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia), în care compusul sau sarea acestuia are oricare una sau mai multe dintre următoarele caracteristici structurale ("SF"):

(SFI) p este 3;

(SFII) fiecare R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} este hidrogen;

(SFIII) R^1 este:

(A) heteroaril nesubstituit cu 5 până la 10 membri;

(B) heteroaril cu 5 până la 10 membri substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite;

în care heteroarilul cu 5 până la 10 membri din (III)(A) și (III)(B) este:

(i) piridinil;

(ii) pirimidinil;

(iii) chinoxalinil;

(iv) chinazolinil;

(v) pirazolopirimidinil;

(vi) chinolinil;

(vii) piridopirimidinil;

(viii) tienopirimidinil;

(ix) purinil;

(x) pirolpirimidinil;

(xi) benzooxazolil;

(xii) benzotiazolil;

(xiii) izochinolinil;

(xiv) indolil;

(xv) benzoimidazolil;

(xvi) pirazinil;

(xvii) indazolil; sau

(xviii) pirazolil;

(C) naftalenil nesubstituit; sau

(D) naftalenil substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{1a} care pot fi identice sau diferite;

(SFIV) fiecare R^{1a} este:

- (A) halogen, cum ar fi fluor, clor, sau brom;
- (B) C₁-C₆ alchil opțional substituit cu halogen, cum ar fi -CH₃, -CHF₂, -CF₃, sau C(CH₃)₃;
- (C) C₃-C₆ cicloalchil, cum ar fi ciclopropil;
- (D) heteroaril cu 5 până la 10 membri, cum ar fi piridinil sau pirazolil;
- (E) C₆-C₁₄ aril, cum ar fi fenil;
- (F) -CN;
- (G) -OR³, cum ar fi -OCH₃; sau
- (H) -NR⁴R⁵, cum ar fi -N(CH₃)₂;
- (SFV) R² este:
- (A) C₁-C₆ alchil nesubstituit, cum ar fi C₁-C₂ alchil;
- (B) C₁-C₆ alchil, cum ar fi C₁-C₂ alchil, dintre care fiecare este substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{2a} care pot fi identice sau diferite;
- (C) -O-C₁-C₆ alchil nesubstituit, cum ar fi -O-C₁-C₂ alchil;
- (D) -O-C₁-C₆ alchil, cum ar fi -O-C₁-C₂ alchil, dintre care fiecare este substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{2a} care pot fi identice sau diferite;
- (E) C₃-C₆ cicloalchil nesubstituit, cum ar fi ciclopropil sau ciclobutil; sau
- (F) C₃-C₆ cicloalchil, cum ar fi ciclopropil sau ciclobutil, dintre care fiecare este substituit cu 1, 2, 3, 4 sau 5 grupări R^{2b} care pot fi identice sau diferite; și
- (SFVI) R^{2a} este:
- (A) halogen, cum ar fi fluor;
- (B) C₃-C₈ cicloalchil, cum ar fi ciclopropil sau ciclobutil, dintre care fiecare este opțional substituit cu halogen;
- (C) heteroaril cu 5 până la 10 membri opțional substituit cu C₁-C₆ alchil, cum ar fi pirazolil substituit cu metil;
- (D) heterocicil cu 3 până la 12 membri substituit opțional cu halogen sau oxo, cum ar fi oxetanil opțional substituit cu fluor, tetrahidrofuranil nesubstituit, pirolidinil substituit cu oxo, morfolinil nesubstituit, morfolinil substituit cu oxo, sau dioxanil;
- (E) -S(O)₂R³, cum ar fi -S(O)₂CH₃;
- (F) -C(O)NR⁴R⁵, cum ar fi -C(O)N(CH₃)₂;
- (G) -NR³C(O)R⁴, cum ar fi -NHC(O)CH₃; sau
- (H) -OR³, în care R³ este:
- (i) hidrogen;
- (ii) -CH₃;

- (iii) $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- (iv) $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$;
- (v) $-\text{CH}_2\text{CF}_3$;
- (vi) fenil substituit cu 0-2 grupări fluor; sau
- (vii) piridinil substituit cu 0-1 grupare metil.

Se înțelege că compușii cu formula (I) sau orice variație a acestora descrisă în acest document, sau o sare a acestora, pot avea, într-o variantă de realizare, oricare una sau mai multe dintre caracteristicile structurale așa cum au fost menționate mai sus. Pentru exemplificare, compușii cu formula (I) sau orice variație a acestora descrisă în acest document, sau o sare a acestora, pot avea, într-o variantă de realizare, următoarele caracteristici structurale: una sau două sau trei sau toate dintre (SFI), (SFII), (SFIII) și (SFV). Într-un astfel de exemplu, un compus cu formula (I) sau orice variație a acestuia descrisă în acest document, sau o sare a acestuia, poate avea, într-o variantă de realizare, următoarele caracteristici structurale: (SFI) și oricare una sau două sau toate dintre (SFII), (SFIII) și (SFV) sau orice sub-variantă de realizare a acestora. Într-un astfel de exemplu, un compus cu formula (I) sau orice variație a acestuia descrisă în acest document, sau o sare a acestuia, poate avea, într-o variantă de realizare, următoarele caracteristici structurale: (SFII) și oricare una sau două sau toate dintre (SFI), (SFIII) și (SFV) sau orice sub-variantă de realizare a acestora. Într-un astfel de exemplu, un compus cu formula (I) sau orice variație a acestuia descrisă în acest document, sau o sare a acestuia, poate avea, într-o variantă de realizare, următoarele caracteristici structurale: (SFIII) și oricare una sau două sau toate dintre (SFI), (SFII) și (SFV) sau orice sub-variantă de realizare a acestora. Într-un astfel de exemplu, un compus cu formula (I) sau orice variație a acestuia descrisă în acest document, sau o sare a acestuia, poate avea, într-o variantă de realizare, următoarele caracteristici structurale: (SFV) și oricare una sau două sau toate dintre (SFI), (SFII) și (SFIII) sau orice sub-variantă de realizare a acestora. Se înțelege că sub-variantele de realizare ale caracteristicilor structurale pot fi combinate, de asemenea, în orice manieră. Deși în cele ce urmează sunt menționate în mod specific combinațiile specifice ale caracteristicilor structurale, se înțelege că este cuprinsă absolut fiecare combinație de caracteristici. Într-un aspect al acestei variante, se aplică (SFI) și (SFII). În altă variantă se aplică (SFI) și (SFIII). În altă variantă se aplică (SFI) și (SFV). În altă variantă se aplică (SFII) și (SFIII). În altă variantă se aplică (SFII) și (SFV). În altă variantă se aplică (SFIII) și (SFV). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII),

și (SFIII). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), și (SFV). În altă variantă se aplică (SFI), (SFIII), și (SFV). În altă variantă se aplică (SFII), (SFIII), și (SFV). Se înțelege că se aplică fiecare sub-variantă de realizare a caracteristicilor structurale. Pentru exemplificare, (SFIII) este (SFIII)(A)(i), (SFIII)(A)(ii), (SFIII)(A)(iii), (SFIII)(A)(iv), (SFIII)(A)(v), (SFIII)(A)(vi), (SFIII)(A)(vii), (SFIII)(A)(viii), (SFIII)(A)(ix), (SFIII)(A)(x), (SFIII)(A)(xi), (SFIII)(A)(xii), (SFIII)(A)(xiii), (SFIII)(A)(xiv), (SFIII)(A)(xv), (SFIII)(A)(xvi), (SFIII)(A)(xvii), (SFIII)(A)(xviii), (SFIII)(B)(i), (SFIII)(B)(ii), (SFIII)(B)(iii), (SFIII)(B)(iv), (SFIII)(B)(v), (SFIII)(B)(vi), (SFIII)(B)(vii), (SFIII)(B)(viii), (SFIII)(B)(ix), (SFIII)(B)(x), (SFIII)(B)(xi), (SFIII)(B)(xii), (SFIII)(B)(xiii), (SFIII)(B)(xiv), (SFIII)(B)(xv), (SFIII)(B)(xvi), (SFIII)(B)(xvii), (SFIII)(B)(xviii), (SFIII)(C), sau (SFIII)(D). Într-un aspect al acestei variante, (SFV) este (SFV)(A), (SFV)(B), (SFV)(C), (SFV)(D), (SFV)(E), sau (SFV)(F).

În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(v), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vi), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(vii), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(viii), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ix), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(x), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xi), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xii), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(xiii), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(A), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(C), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(D), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(E), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(F), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(G), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(ii), (SFIV)(H), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(A), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(iv), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(A). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII),

[illegible]

În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(ii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(ii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(ii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iv), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(ii). În altă variantă se aplică

[illegible]

[illegible]

(SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(v).

[illegible]

[illegible]

În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(i), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii).
În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(ii), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă
variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(A)(iii), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă

[illegible]

(SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(G), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(vii), (SFIV)(H), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(A), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(C), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(D), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(E), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(F), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(G), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvi), (SFIV)(H), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(v), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(viii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(x), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xiv), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xv), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xvii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii). În altă variantă se aplică (SFI), (SFII), (SFIII)(B)(xviii), (SFIV)(B), (SFV)(B), și (SFVI)(H)(vii).

Orice variații sau combinații stipulate în acest document pentru compușii cu formula (I) se aplică, de asemenea, formulei (A), cu adăugarea oricăror combinații posibile de R^{15} și R^{16} .

Compușii reprezentativi sunt enumerați în FIG. 1.

În unele variante de realizare, este furnizat un compus selectat dintre Compușii nr. 1-66 din FIG. 1 sau un stereoizomer al acestuia (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestuia), sau o sare a acestuia. În unele variante de realizare, compusul este o sare a unui compus selectat dintre Compușii nr. 1-66 din FIG. 1 sau un stereoizomer al acestuia.

În unele variante de realizare, este furnizat un compus selectat dintre Compușii nr. 1-147, sau un stereoizomer al acestuia (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestuia), sau o sare a acestuia. În unele variante de realizare, compusul este o sare a unui compus selectat dintre Compușii nr. 1-147, sau un stereoizomer al acestuia.

În unele variante de realizare, este furnizat un compus selectat dintre Compușii nr. 1-665, sau un stereoizomer al acestuia (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestuia), sau o sare a acestuia. În unele variante de realizare, compusul este o sare a unui compus selectat dintre Compușii nr. 1-665, sau un stereoizomer al acestuia.

În unele variante de realizare, este furnizat un compus selectat dintre Compușii nr. 1-780, sau un stereoizomer al acestuia (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestuia), sau o sare a acestuia. În unele variante de realizare, compusul este o sare a unui compus selectat dintre Compușii nr. 1-780, sau un stereoizomer al acestuia.

Într-o variantă, compusul detaliat în acest document este selectat din grupul care este constituit din:

acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(difluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naphthiindin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((3,3-difluorciclobutil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-(trifluormetil)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-(trifluormetil)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((5-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((6-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((8-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((6,7-difluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((6-(difluormetil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-(((3,3-difluorciclobutil)metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(difluormetoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-clorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((8-clorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-(chinazolin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoksi)etil)amino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoksi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metoxichinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-(2,2-difluorciclopropoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-metoxichinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-(((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((8-clorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic;

acid 4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic; și

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic.

În altă variantă, compusul detaliat în acest document este selectat din grupul care este constituit din:

2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic acid;

acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-hidroxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((oxetan-2-ilmetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 4-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic;

acid 2-((5-bromopirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic;

acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 2-((5-bromopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic;

acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic;

acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic; și

acid 4-(((3-fluoroxetan-3-il)metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic.

În unele variante de realizare este furnizată o compoziție, cum ar fi o compoziție farmaceutică, unde compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din unul sau mai mulți dintre Compușii nr. 1-66 din FIG. 1 sau un stereoizomer al acestora (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestora), sau o sare a acestora. În unele variante de realizare, compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din o sare a unuia sau mai multora dintre Compușii nr. 1-66. Într-un aspect, compoziția este o compoziție farmaceutică ce cuprinde suplimentar un transportor acceptabil farmaceutic.

În unele variante de realizare este furnizată o compoziție, cum ar fi o compoziție farmaceutică, unde compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din unul sau mai mulți dintre Compușii nr. 1-147, sau un stereoizomer al acestora (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestora), sau o sare a acestora. În unele variante de realizare, compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din o sare a unuia sau mai multora dintre Compușii nr. 1-147. Într-un aspect, compoziția este o compoziție farmaceutică ce cuprinde suplimentar un transportor acceptabil farmaceutic.

În unele variante de realizare este furnizată o compoziție, cum ar fi o compoziție farmaceutică, unde compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din unul sau mai mulți dintre Compușii nr. 1-665, sau un stereoizomer al acestora (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestora), sau o sare a acestora. În unele variante de realizare, compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din o sare a unuia sau mai multora dintre Compușii nr. 1-665. Într-un aspect, compoziția este o compoziție farmaceutică ce cuprinde suplimentar un transportor acceptabil farmaceutic.

În unele variante de realizare este furnizată o compoziție, cum ar fi o compoziție farmaceutică, unde compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din unul sau mai mulți dintre Compușii nr. 1-780, sau un stereoizomer al acestora (inclusiv un amestec de doi sau mai mulți stereoizomeri ai acestora), sau o sare a acestora. În unele variante de realizare, compoziția cuprinde un compus selectat din grupul care este constituit din o sare a unuia sau mai multora dintre Compușii nr. 1-780. Într-un aspect, compoziția este o compoziție farmaceutică ce cuprinde suplimentar un transportor acceptabil farmaceutic.

Invenția include, de asemenea, toate sărurile compușilor la care se face referire în acest document, cum ar fi sărurile acceptabile farmaceutic. Invenția include, de

asemenea, oricare sau toate formele stereochemice, inclusiv orice forme enantiomerice sau diastereomerice, și orice tautomeri sau alte forme ale compușilor descriși. Cu excepția cazului în care stereochemia este indicată în mod explicit într-o structură chimică sau într-o denumire, structura sau denumirea este destinată să cuprindă toți stereoizomerii posibili ai unui compus descris. În plus, acolo unde este descrisă o formă stereochemică specifică, se înțelege că sunt descrise, de asemenea, alte forme stereochemice, și sunt cuprinse de invenție. Toate formele compușilor sunt, de asemenea, cuprinse de invenție, cum ar fi formele cristaline sau necristaline ale compușilor. De asemenea, se înțelege că solvații și metaboliții compușilor sunt cuprinși de această dezvăluire. Sunt avute în vedere, de asemenea, compoziții care cuprind un compus din invenție, cum ar fi o compoziție de compus în mod substanțial pur, incluzând o formă stereochemică specifică a acestuia. Compozițiile care cuprind un amestec de compuși din invenție în orice raport sunt, de asemenea, cuprinse de invenție, incluzând amestecuri de două sau mai multe forme stereochemice ale unui compus din invenție în orice raport, astfel încât sunt cuprinse amestecurile racemice, non-racemice, enantio-îmbogățite și scalemice ale unui compus. Acolo unde una sau mai multe porțiuni indivizibile amină terțiară sunt prezente în compus, N-oxizii sunt, de asemenea, furnizați și descriși.

Compușii descriși în acest document sunt inhibitori ai integrinei $\alpha\beta6$. În unele cazuri, este de dorit pentru compus să inhibe alte integrine în plus față de integrina $\alpha\beta6$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ și una sau mai multe dintre integrina $\alpha\beta1$, $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$, $\alpha2\beta1$, $\alpha3\beta1$, $\alpha6\beta1$, $\alpha7\beta1$ și $\alpha11\beta1$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ și integrina $\alpha\beta1$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$, integrina $\alpha\beta3$ și integrina $\alpha\beta5$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ și integrina $\alpha2\beta1$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$, integrina $\alpha2\beta1$ și integrina $\alpha3\beta1$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ și integrina $\alpha6\beta1$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ și integrina $\alpha7\beta1$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ și integrina $\alpha11\beta1$.

În unele cazuri este de dorit să se evite inhibarea altor integrine. În unele variante de realizare, compusul este un inhibitor selectiv al integrinei $\alpha\beta6$. În unele variante de realizare, compusul nu inhibă în mod substanțial integrina $\alpha4\beta1$, $\alpha\beta8$ și/sau $\alpha2\beta3$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ dar nu inhibă în mod substanțial integrina $\alpha4\beta1$. În unele variante de realizare, compusul

inhibă integrina $\alpha\beta6$ dar nu inhibă în mod substanțial integrina $\alpha\beta8$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ dar nu inhibă în mod substanțial integrina $\alpha2\beta3$. În unele variante de realizare, compusul inhibă integrina $\alpha\beta6$ dar nu inhibă în mod substanțial integrina $\alpha\beta8$ și integrina $\alpha4\beta1$.

Invenția are în vedere, de asemenea, forme marcate izotopic și/sau îmbogățite izotopic ale compușilor descriși în acest document. Compușii din acest document pot conține proporții nenaturale de izotopi atomici la unul sau mai mulți dintre atomii care constituie astfel de compuși. În unele variante de realizare, compusul este marcat izotopic, cum ar fi un compus cu formula (I) marcat izotopic sau variațiile acestuia descrise în acest document, în care unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un izotop al aceluiași element. Izotopii cu titlu de exemplu care pot fi încorporați în compușii din invenție includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, sulf, clor, cum ar fi ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Încorporarea de izotopi mai grei, cum ar fi deuteriu (^2H sau D) poate oferi anumite avantaje terapeutice care rezultă dintr-o stabilitate metabolică mai mare, pentru exemplificare, timp de înjumătățire in vivo crescut, sau cerințe de dozare reduse și, prin urmare, pot fi preferate în unele cazuri. Așa cum se utilizează în acest document, fiecare exemplu de înlocuire a unui hidrogen cu deuteriu este, de asemenea, o dezvăluire a înlocuirii acelui hidrogen cu tritium. Așa cum se utilizează în acest document, fiecare exemplu de îmbogățire, substituție, sau înlocuire a unui atom cu izotopul corespunzător al acelui atom cuprinde niveluri de îmbogățire izotopică de unul dintre aproximativ: 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, sau 100%, sau un interval între oricare două dintre procente precedente.

Compușii marcați izotopic din prezenta invenție pot fi preparați în general prin metode și tehnici standard cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu sau prin proceduri similare cu cele descrise în Exemplele însoțitoare, substituind reactivii marcați izotopic corespunzători în locul reactivului nemarcat corespunzător.

În diferite variante de realizare, pentru fiecare dintre compușii denumiți sau descriși în acest document, dezvăluit în mod specific sunt compușii substituiți izotopic corespunzători în conformitate cu următoarea descriere. Pentru exemplificare, sunt dezvăluit compuși substituiți izotopic corespunzători în care grupările corespunzătoare variabilelor structurale R^1 și R^{1a} pot fi deuterate în mod independent, de exemplu, variabilele structurale R^1 și R^{1a} pot fi perdeuterate astfel încât fiecare hidrogen din acestea poate fi înlocuit în mod independent cu deuteriu. Sunt dezvăluit

suplimentar compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți hidrogeni în grupul corespunzător variabilei structurale R^1 , dar nu în substituentul opțional R^{1a} , pot fi înlocuiți în mod independent cu deuteriu. Pentru exemplificare, sunt dezvoltuiți compuși substituiți izotopic corespunzători în care fiecare hidrogen legat la un inel în grupul corespunzător lui R^1 , dar nu în substituentul opțional R^{1a} , poate fi înlocuit cu deuteriu. De asemenea, sunt dezvoltuiți compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți hidrogeni din R^{1a} pot fi înlocuiți în mod independent cu deuteriu, de exemplu, fiecare hidrogen din grupul corespunzător lui R^{1a} poate fi înlocuit cu deuteriu.

Sunt dezvoltuiți suplimentar, pentru exemplificare, compuși substituiți izotopic corespunzători în care grupările corespunzătoare variabilelor structurale R^2 și R^{2a} pot fi deuterate în mod independent, de exemplu, variabilele structurale R^2 și R^{2a} pot fi perdeuterate astfel încât fiecare hidrogen din acestea poate fi înlocuit în mod independent cu deuteriu. De asemenea, sunt dezvoltuiți compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți hidrogeni în gruparea corespunzătoare lui R^2 , dar nu în substituentul opțional R^{2a} , pot fi înlocuiți în mod independent cu deuteriu. În plus sunt dezvoltuiți compuși substituiți izotopic corespunzători în care fiecare hidrogen în poziția 1 a lui R^2 , carbonul care leagă R^2 la restul compusului, pot fi înlocuiți în mod independent cu deuteriu. Pentru exemplificare, pentru compușii numiți având -CH₂CH₂CH₂F corespunzător lui R^2 , sunt dezvoltuiți, de asemenea, compuși substituiți izotopic corespunzători în care R^2 este -CD₂CH₂CH₂F; pentru compușii numiți având -CH₂-ciclopropil corespunzător lui R^2 , sunt dezvoltuiți, de asemenea, compuși substituiți izotopic corespunzători în care R^2 este -CD₂-ciclopropil; și altele asemenea. Sunt dezvoltuiți compuși substituiți izotopic corespunzători în care fiecare hidrogen în grupul corespunzător lui R^{2a} poate fi înlocuit în mod independent cu deuteriu. Pentru exemplificare, pentru fiecare compus în care R^{2a} este -OCH₃ sunt dezvoltuiți, de asemenea, compuși substituiți izotopic corespunzători în care R^{2a} poate fi -OCD₃; pentru fiecare compus în care R^{2a} este -N(CH₃)₂ sunt dezvoltuiți, de asemenea, compuși substituiți izotopic corespunzători în care R^{2a} poate fi -N(CD₃)₂; și altele asemenea. Sunt dezvoltuiți suplimentar compuși în care poziția 1 a lui R^2 poate fi di-deuterată și fiecare hidrogen în grupul corespunzător lui R^{2a} poate fi înlocuit cu deuteriu.

Sunt dezvoltuiți, de asemenea, compuși substituiți izotopic corespunzători în care R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , și fiecare R^{14} sunt în mod independent deuterați. Pentru

exemplificare, sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care R^{10} , R^{11} sunt deuteriu, sau R^{12} , R^{13} sunt deuteriu, sau R^{10} , R^{11} , R^{12} , și R^{13} sunt toți deuteriu. Sunt dezvoltuți suplimentar compuși în care R^{14} este deuteriu și R^{14} substituie gruparea tetrahidronaftiridină-2-il în poziția 3, poziția 4, sau pozițiile 3 și 4. Sunt dezvoltuți, de asemenea, compuși în care R^{14} este deuteriu și fiecare R^{14} înlocuiește în mod independent fiecare hidrogen în gruparea tetrahidronaftiridină-2-il în poziția 5, poziția 6, poziția 7, pozițiile 5 și 6, pozițiile 5 și 7, pozițiile 6 și 7, sau pozițiile 5, 6, și 7, de exemplu, poziția 7 poate fi substituită cu doi atomi de deuteriu.

În unele variante de realizare sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care: fiecare hidrogen de inel în R^1 poate fi înlocuit cu deuteriu; poziția 1 a lui R^2 poate fi di-deuterată; și R^{2a} poate fi perdeuterat. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care fiecare hidrogen de inel în R^1 poate fi înlocuit cu deuteriu. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care: fiecare hidrogen de inel în R^1 poate fi înlocuit cu deuteriu; poziția 1 a lui R^2 poate fi di-deuterată; R^{2a} poate fi perdeuterat; R^{12} și R^{13} pot fi deuteriu; și poziția 7 a grupării tetrahidronaftiridină-2-il poate fi di-deuterată. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care: fiecare hidrogen de inel în R^1 poate fi înlocuit cu deuteriu; și fiecare hidrogen în R^{2a} poate fi înlocuit în mod independent cu deuteriu. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care: fiecare hidrogen de inel în R^1 poate fi înlocuit cu deuteriu; poziția 1 a lui R^2 poate fi di-deuterată; R^{2a} poate fi perdeuterat; și R^{12} și R^{13} pot fi deuteriu. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care: R^1 și R^{1a} pot fi perdeuterati; poziția 1 a lui R^2 poate fi di-deuterată; R^{2a} poate fi perdeuterat; R^{12} și R^{13} pot fi deuteriu; și poziția 7 a grupării tetrahidronaftiridină-2-il poate fi di-deuteterată. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care: fiecare hidrogen de inel în R^1 poate fi înlocuit cu deuteriu; poziția 1 a lui R^2 poate fi di-deuterată; R^{2a} poate fi perdeuterat; și R^{12} și R^{13} pot fi deuteriu.

În unele variante de realizare ale compușilor numiți, fiecare hidrogen reprezentat în R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^{10} , R^{11} , R^{12} , și R^{13} poate fi în mod independent tritiiu. Pentru exemplificare, sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți hidrogeni în R^1 , R^{1a} , sau R^1 și R^{1a} pot fi înlocuiți în mod independent cu tritiiu. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți hidrogeni de inel în R^1 , R^{1a} , sau R^1 și R^{1a} pot fi înlocuiți în mod independent cu tritiiu. Sunt dezvoltuți compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau

mai mulți hidrogeni în R^2 , R^{2a} , sau R^2 și R^{2a} pot fi înlocuiți în mod independent cu tritii. Sunt dezvoltate compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți hidrogeni în R^2 , R^{2a} , sau R^2 și R^{2a} pot fi înlocuiți în mod independent cu tritii. Sunt dezvoltate compuși substituiți izotopic corespunzători în care una dintre pozițiile 3 sau 4 ale grupării tetrahidronaftiridină-2-il poate fi tritiată, de exemplu, poziția 3. Sunt dezvoltate compuși substituiți izotopic corespunzători în care una dintre pozițiile 5, 6 sau 7 ale grupării tetrahidronaftiridină-2-il poate fi mono- sau di-tritiată, de exemplu, poziția 7 poate fi di-tritiată.

În unele variante de realizare ale compuşilor numiți, sunt dezvoltate compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți atomi de carbon pot fi înlocuiți cu ^{13}C . Pentru exemplificare, sunt dezvoltate compuși substituiți izotopic corespunzători în care unul sau mai mulți atomi de carbon pot fi înlocuiți cu ^{13}C , cum ar fi atomii de carbon în R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , inelul tetrahidronaftiridină-2-il descris în formulele structurale din acest document, și altele asemenea. Pentru exemplificare, în inelele reprezentate de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , și/sau gruparea tetrahidronaftiridină-2-il, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel pot fi înlocuiți cu ^{13}C . Pentru exemplificare, în inelele policiclice reprezentate de R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , și/sau gruparea tetrahidronaftiridină-2-il, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel în inelul legat direct la restul compusului pot fi înlocuiți cu ^{13}C ; de exemplu, în gruparea tetrahidronaftiridină-2-il, inelul legat direct la restul compusului este un inel heteroaromatic legat în poziția 2. În inelele policiclice în grupările corespunzătoare lui R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , și/sau gruparea tetrahidronaftiridină-2-il, unul sau mai mulți atomi de carbon de inel pot fi înlocuiți cu ^{13}C într-un inel care substituie sau este condensat cu inelul legat de restul compusului. Pentru exemplificare, în inelul tetrahidronaftiridină-2-il, inelul heterociclic nearomatic este condensat cu inelul legat de restul compusului. Mai mult decât atât, pentru exemplificare, fiecare carbon de inel sau fiecare carbon din gruparea corespunzătoare lui R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , și/sau inelul tetrahidronaftiridină-2-il poate fi înlocuit cu ^{13}C .

Invenția include, de asemenea, oricare sau toți metaboliții oricăruia dintre compușii descriși. Metaboliții pot include orice specie chimică generată printr-o biotransformare a oricăruia dintre compușii descriși, cum ar fi intermediarii și producții metabolismului compusului.

Sunt furnizate articole de fabricare care cuprind un compus din invenție, sau o sare sau un solvat al acestuia, într-un recipient adecvat. Recipientul poate fi un flacon, borcan, fiolă, seringă preîncărcată, pungă i.v., și altele asemenea.

De preferat, compușii detaliați în acest document sunt biodisponibili oral. Totuși, compușii pot fi formulați, de asemenea, pentru administrare parenterală (de exemplu, intravenoasă).

Unul sau mai mulți compuși descriși în acest document pot fi utilizați în prepararea unui medicament prin combinarea compusului sau compușilor ca un ingredient activ cu un transportor acceptabil farmacologic, care sunt cunoscuți în domeniul de specialitate. În funcție de forma terapeutică a medicamentului, transportorul poate fi în diferite forme.

Metode sintetice generale

Compușii din invenție pot fi preparați printr-un număr de procedee așa cum este descris în general mai jos și în mod mai specific în Exemplele de mai jos din acest document (cum ar fi schemele furnizate în Exemplele de mai jos). În următoarele descrieri de proces, simbolurile, atunci când sunt utilizate în formulele descrise, trebuie înțelese că reprezintă acele grupări descrise mai sus în relație cu formulele din acest document.

Acolo unde se dorește obținerea unui enantiomer particular al unui compus, aceasta poate fi realizată dintr-un amestec corespunzător de enantiomeri utilizând orice procedură convențională adecvată pentru separarea sau rezolvarea enantiomerilor. Astfel, pentru exemplificare, prin reacția unui amestec de enantiomeri, de exemplu, un racemat, și a unui compus chiral corespunzător, pot fi produși derivați diastereomerici. Diastereomerii pot fi apoi separați prin orice mijloace convenabile, pentru exemplificare prin cristalizare, și enantiomerul dorit poate fi recuperat. Într-un alt proces de rezoluție, un racemat poate fi separat utilizând cromatografie lichidă de înaltă performanță chirală. Alternativ, dacă se dorește, prin utilizarea unui intermediar chiral corespunzător în unul dintre procedeele descrise, poate fi obținut un enantiomer particular.

Cromatografia, recristalizarea și alte proceduri convenționale de separare pot fi utilizate, de asemenea, cu intermediari sau produse finale acolo unde se dorește obținerea unui izomer particular al unui compus sau purificarea în alt mod a unui produs dintr-o reacție.

Sunt avuți în vedere, de asemenea, solvați și/sau polimorfi ai unui compus furnizat în acest document, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Solvații conțin cantități fie stoechiometrice, fie nestoechiometrice dintr-un solvent, și sunt adesea formați în timpul procesului de cristalizare. Atunci când solventul este apă sunt

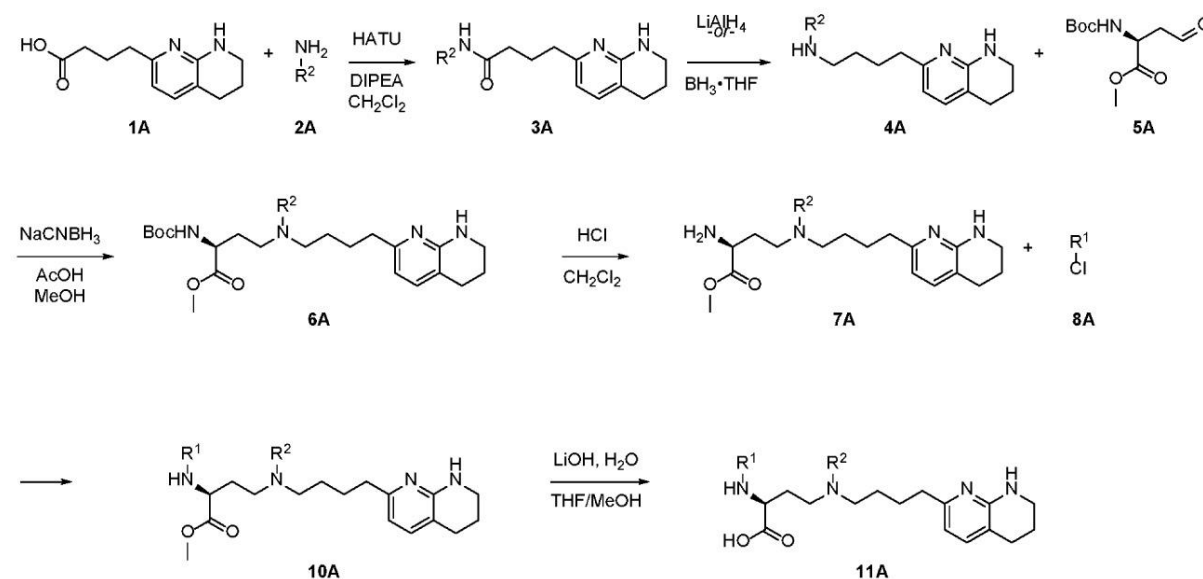
formați hidrați, sau atunci când solventul este alcool sunt formați alcoolați. Polimorfii includ diferitele aranjamente de împachetare a cristalelor din aceeași compoziție elementară a unui compus. Polimorfii au, de obicei, diferite modele de difracție de raze X, spectre în infraroșu, puncte de topire, densitate, duritate, formă a cristalului, proprietăți optice și electrice, stabilitate, și/sau solubilitate. Diferiți factori, cum ar fi solventul de recristalizare, viteza de cristalizare, și temperatura de depozitare pot determina ca o formă unică de cristal să domine.

Compușii furnizați în acest document pot fi preparați în conformitate cu Schemele Generale A, B, C, și D, Procedurile Generale A, B, C, D, E, F, G, H, și P, și exemplele din acest document.

Compușii furnizați în acest document pot fi preparați în conformitate cu Schemele Generale A, B, C, și D, Procedurile Generale A, B, C, D, E, F, G, H, P, Q, R, S, T, și U, și exemplele din acest document.

Compușii cu formula 11A pot fi preparați în conformitate cu Schema Generală A, în care R^1 and R^2 și așa cum sunt definiți pentru formula (I), sau orice variații aplicabile detaliate în acest document.

Schema Generală A



Cuplarea lui 1A cu un compus cu formula 2A în prezența unui agent de cuplare adecvat produce un compus cu formula 3A, care este redus pentru a produce un compus cu formula 4A. Aminarea reductivă a unui compus cu formula 4A cu compusul 5A dă un compus cu formula 6A. Îndepărtarea grupării protectoare N-Boc cu un compus cu formula 6A prin expunere la un acid corespunzător dă un compus cu formula 7A, care poate fi cuplat cu un compus cu formula 8A pentru a da un compus

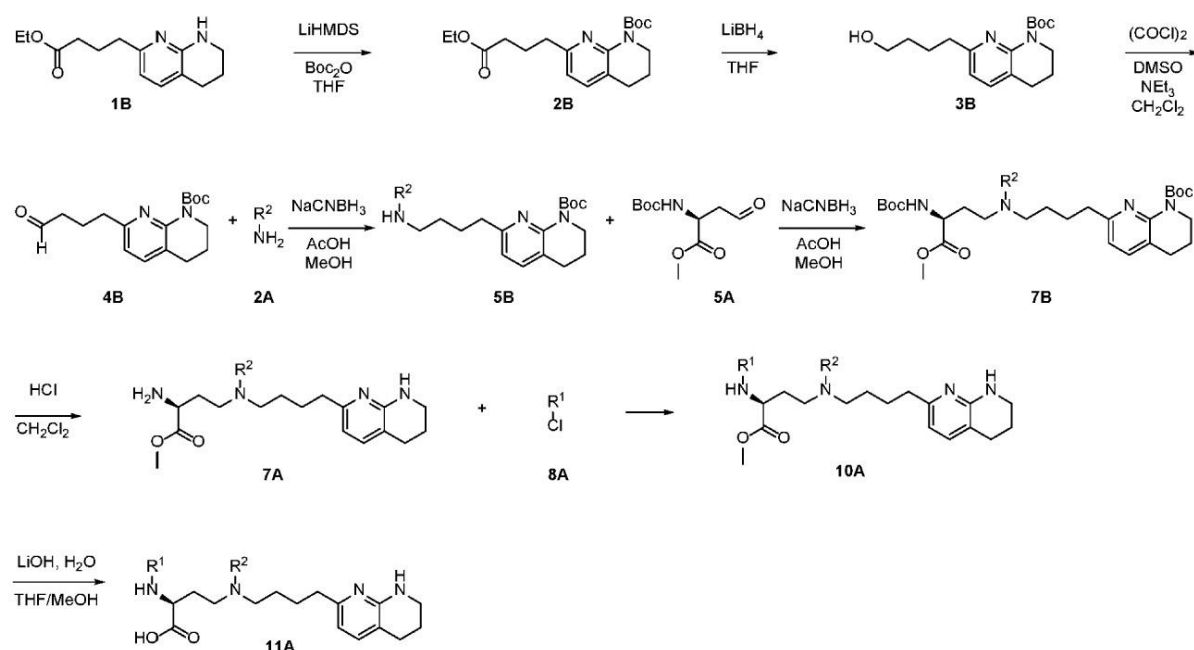
cu formula 10A. Hidroliza unui compus cu formula 10A în prezența unei surse adecvate de hidroxid dă compușii cu formula 11A.

Condițiile de reacție pentru transformările din Schema Generală A sunt furnizate în Procedurile Generale care urmează, în particular Procedurile Generale A, D, E, F, G, H, și P.

Schema Generală A poate fi modificată pentru a prepara variante ale compușilor cu formula 11A prin începerea cu variante ale 1A cu linkeri cu 5 și 6 atomi de carbon între atomul de azot care poartă gruparea R^2 și gruparea tetrahidronaftiridină. Aceste variante ale compușilor cu formula 11A pot fi sintetizate prin utilizarea rutei descrise în Schema Generală A substituind 1A fie cu acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-pentanoic, fie cu acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-hexanoic. Acidul 6-oxoheptanoic și acidul 7-oxooctanoic pot fi transformați în acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-pentanoic și acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-hexanoic, respectiv, prin condensare cu 2-aminonicotinaldehidă în prezența unui catalizator corespunzător urmată de hidrogenarea inelului de naftiridină rezultat la inelul 5,6,7,8-tetrahidronaftiridină utilizând Proceduri cunoscute în literatura chimică.

Compușii cu formula 11A pot fi preparați alternativ în conformitate cu Schema Generală B, în care R^1 și R^2 sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), sau orice variații aplicabile detaliate în acest document.

Schema Generală B



Instalarea unei grupări N-Boc a 1B în prezența unei baze adecvate și a decarbonatului de di-terț-butil produce un compus cu formula 2B, care este redus

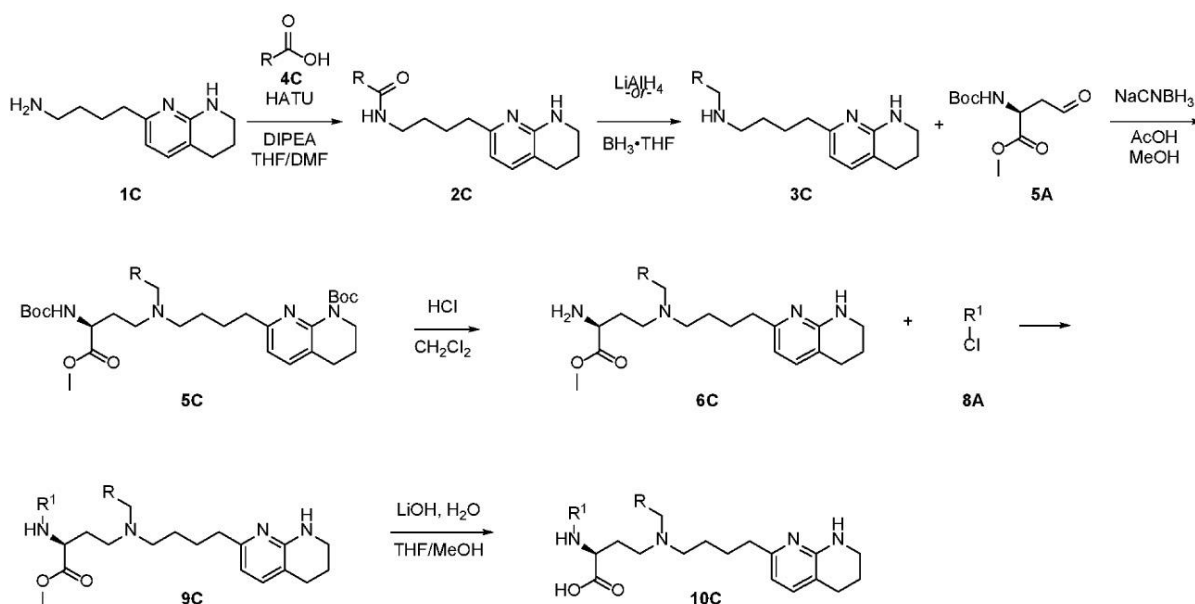
pentru a produce un compus cu formula 3B. Oxidarea unui compus cu formula 3B cu un agent de oxidare adecvat dă un compus cu formula 4B. Aminarea reductivă a unui compus cu formula 4B cu compusul 2A dă un compus cu formula 5B. Aminarea reductivă a unui compus cu formula 5B cu compusul 5A dă un compus cu formula 7B. Îndepărtarea grupării protectoare N-Boc cu un compus cu formula 7B prin expunere la un acid corespunzător dă un compus cu formula 7A, care poate fi cuplat cu un compus cu formula 8A pentru a da un compus cu formula 10A. Hidroliza unui compus cu formula 10A în prezența unei surse adecvate de hidroxid dă compuși cu formula 11A.

Condițiile de reacție pentru transformările din Schema Generală B sunt furnizate în Procedurile Generale care urmează, în particular Procedurile Generale B, D, F, G, H, și P.

Schema Generală B poate fi modificată pentru a prepara variante ale compușilor cu formula 11A prin începerea cu variante ale 1B cu linkeri cu 5 și 6 atomi de carbon între atomul de azot care poartă gruparea R^2 și gruparea tetrahidronaftiridină. Aceste variante ale compușilor cu formula 11A pot fi sintetizate prin utilizarea rutei descrise în Schema Generală B substituind 1B fie cu 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoat de etil, fie cu 6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoat de etil. 6-oxoheptanoatul de etil și 7-oxooctanoatul de etil pot fi transformați în 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentanoat de etil și 6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexanoat de etil, respectiv, prin condensare cu 2-aminonicotinaldehidă în prezența unui catalizator corespunzător urmată de hidrogenarea inelului de naftiridină rezultat la inelul 5,6,7,8-tetrahidronaftiridină utilizând Proceduri cunoscute în literatura chimică.

Compușii cu formula 10C pot fi preparați în conformitate cu Schema Generală C, în care R este C_1 - C_5 alchil opțional substituit cu R^{2a} , și R^1 și R^{2a} sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), sau orice variații aplicabile detaliate în acest document.

Schema Generală C



Cuplarea lui 1C cu un compus cu formula 4C în prezența unui agent de cuplare adecvat produce un compus cu formula 2C, care este redus pentru a produce un compus cu formula 3C. Aminarea reductivă a unui compus cu formula 3C cu compusul 5A dă un compus cu formula 5C. Îndepărtarea globală a grupărilor protectoare N-Boc cu un compus cu formula 5C prin expunere la un acid corespunzător dă un compus cu formula 6C, care poate fi cuplat cu un compus cu formula 8A pentru a da un compus cu formula 9C. Hidroliza unui compus cu formula 9C în prezența unei surse adecvate de hidroxid dă compușii cu formula 10C.

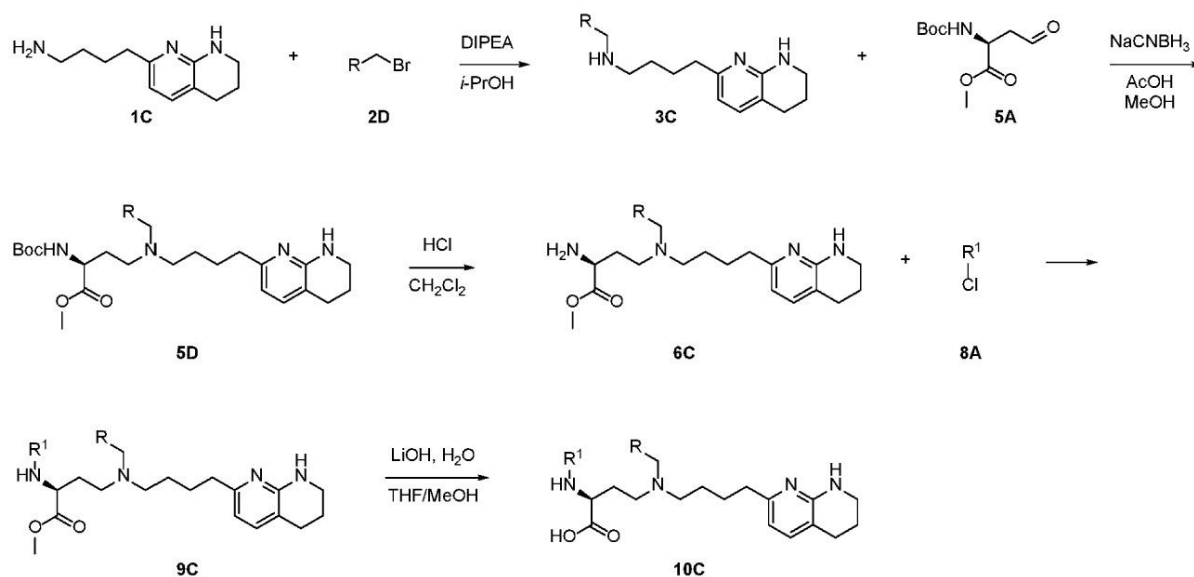
Condițiile de reacție pentru transformările din Schema Generală C sunt furnizate în Procedurile Generale care urmează, în particular Procedurile Generale B, D, F, G, H, și P.

Schema Generală C poate fi modificată pentru a prepara variante ale compușilor cu formula 10C prin începerea cu variante ale 1C cu linkeri cu 5 și 6 atomi de carbon între atomul de azot care poartă gruparea $-\text{CH}_2\text{R}$ și gruparea tetrahidronaftiridină. Aceste variante ale compușilor cu formula 10C pot fi sintetizate prin utilizarea rutei descrise în Schema Generală C substituind 1C fie cu 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentan-1-amină, fie cu 6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)hexan-1-amină. Acidul 6-oxoheptanoic și acidul 7-oxooctanoic pot fi transformați în acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-pentanoic și acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-hexanoic, respectiv, prin condensare cu 2-aminonicotinaldehidă în prezența unui catalizator corespunzător urmată de hidrogenarea inelului de naftiridină rezultat la inelul 5,6,7,8-tetrahidronaftiridină utilizând Proceduri cunoscute în literatura chimică. Acizii carboxilici rezultați pot fi transformați într-o amină primară printr-o

procedură în două etape care include cuplarea acidului carboxilic cu o sursă adecvată de amoniac în prezența reactanților de cuplare adecvați, urmată de reducere.

Compușii cu formula 10C pot fi preparați alternativ în conformitate cu Schema Generală D, în care R este C₁-C₅ alchil opțional substituit cu R^{2a}, și R¹ și R^{2a} sunt așa cum sunt definiți pentru formula (I), sau orice variații aplicabile detaliate în acest document.

Schema Generală D



Alchilarea lui 1C cu un compus cu formula 2D în prezența unei halogenuri de alchil adecvate produce un compus cu formula 3C. Aminarea reductivă a unui compus cu formula 3C cu compusul 5A dă un compus cu formula 5C. Îndepărtarea grupării protectoare N-Boc cu un compus cu formula 5C prin expunere la un acid corespunzător dă un compus cu formula 6C, care poate fi cuplat cu un compus cu formula 9A pentru a da un compus cu formula 9C. Hidroliza unui compus cu formula 8A în prezența unei surse adecvate de hidroxid dă compușii cu formula 10C.

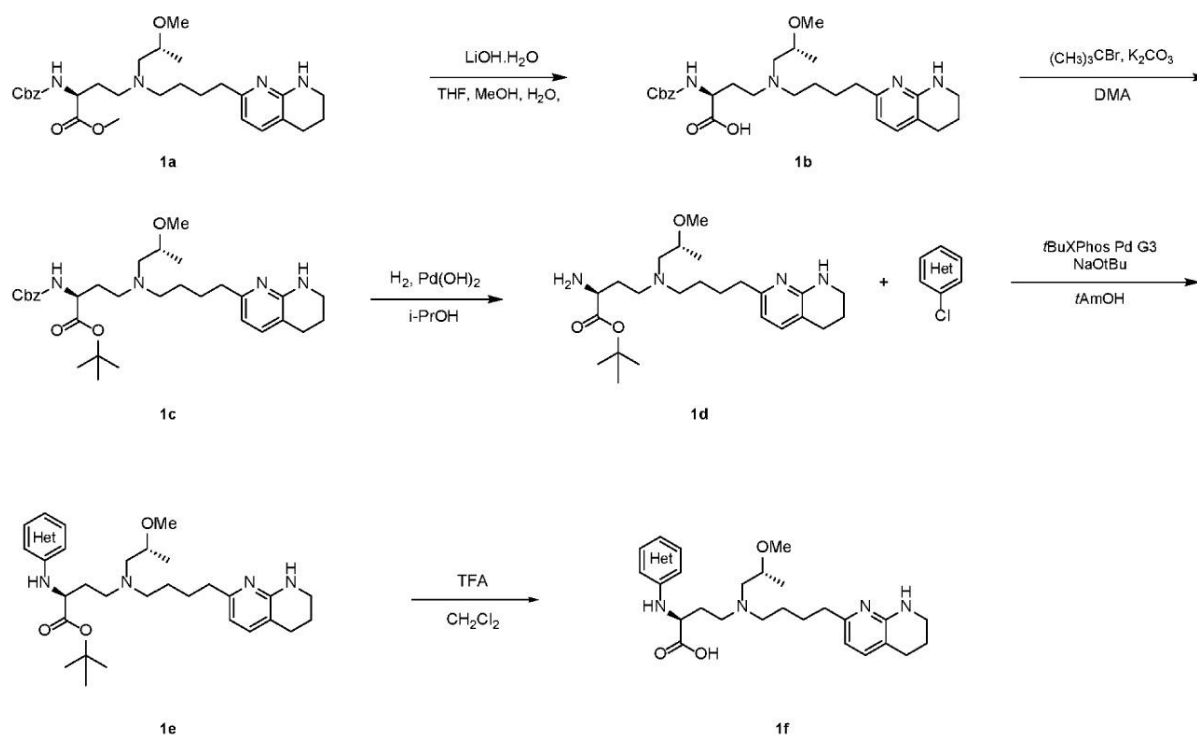
Condițiile de reacție pentru transformările din Schema Generală D sunt furnizate în Procedurile Generale care urmează, în particular Procedurile Generale C, F, G, H, și P.

Schema Generală D poate fi modificată pentru a prepara variante ale compușilor cu formula 10C prin începerea cu variante ale 1C cu linkeri cu 5 și 6 atomi de carbon între atomul de azot care poartă gruparea -CH₂R și gruparea tetrahidronaftiridină. Aceste variante ale compușilor cu formula 10C pot fi sintetizate prin utilizarea rutei descrise în Schema Generală D substituind 1C fie cu 5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)pentan-1-amină, fie cu 6-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-

2-il)hexan-1-amină. Acidul 6-oxoheptanoic și acidul 7-oxooctanoic pot fi transformați în acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-pentanoic și acid 5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridină-2-hexanoic, respectiv, prin condensare cu 2-aminonicotinaldehidă în prezența unui catalizator corespunzător urmată de hidrogenarea inelului de naftiridină rezultat la inelul 5,6,7,8-tetrahidronaftiridină utilizând Proceduri cunoscute în literatura chimică. Acizii carboxilici rezultați pot fi transformați într-o amină primară printr-o procedură în două etape care include cuplarea acidului carboxilic cu o sursă adecvată de amoniac în prezența reactanților de cuplare adecvați, urmată de reducere.

Compușii cu formula 1f pot fi preparați în conformitate cu Schema Generală E. Se înțelege că inelul care poartă descrierea Het poate fi orice inel heteroaromatic.

Schema Generală E



Hidroliza unui compus cu formula 1a dă un compus cu formula 1b poate fi alchilat cu un electofil adecvat pentru a da un compus cu formula 1c. Deprotejarea în condiții reductive a unui compus cu formula 1c dă un compus cu formula 1d. Cuplarea încrucișată catalizată cu metal a unei arene halogenate cu un compus cu formula 1d dă un compus cu formula 1e, care poate fi hidrolizat în condiții acide pentru a da compusul cu formula 1f.

Condițiile de reacție pentru transformările din Schema Generală E sunt furnizate în Procedurile Generale care urmează, în particular Procedurile Generale Q, R, S, T, și U.

Se înțelege că schemele de mai sus pot fi modificate pentru a ajunge la diferiți compuși din invenție prin selectarea reactivilor și a materiilor prime corespunzătoare. Pentru o descriere generală a grupărilor protectoare și a utilizării lor, a se vedea P.G.M. Wuts și T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ediția a 4-a, Wiley-Interscience, New York, 2006.

Metode suplimentare de preparare a compușilor în conformitate cu Formula (I), și a sărurilor acestora, sunt furnizate în Exemple. Așa cum ar recunoaște un specialist în domeniu, metodele de preparare predate în acest document pot fi adaptate pentru a furniza compuși suplimentari în domeniul de aplicare al Formulei (I), pentru exemplificare, prin selectarea materiilor prime care ar furniza un compus dorit.

Compoziții și formulări farmaceutice

Compozițiile farmaceutice ale oricăruia dintre compușii detaliați în acest document, incluzând compușii cu formula (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), sau o sare a acestora, sau oricare dintre compușii din FIG. 1, sau o sare a acestora, sau amestecurile acestora, sunt cuprinse de această invenție. Compozițiile farmaceutice ale oricăruia dintre compușii detaliați în acest document, incluzând compușii cu formula (I), (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), sau o sare a acestora, sau oricare dintre compușii din FIG. 1, sau o sare a acestora, sau amestecurile acestora, sunt cuprinse de această invenție. Compozițiile farmaceutice ale compușilor cu formula (A), sau o sare a acestora, sau amestecurile acestora, sunt cuprinse de această invenție. Astfel, invenția include compoziții farmaceutice care cuprind un compus din invenție sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și un transportor sau excipient acceptabil farmaceutic. Într-un aspect, sarea acceptabilă farmaceutic este o sare de adiție acidă, cum ar fi o sare formată cu un acid anorganic sau organic. Compozițiile farmaceutice în conformitate cu invenția pot lua o formă adecvată pentru administrare orală, bucală, parenterală, nazală, topică sau rectală, sau o formă adecvată pentru administrare prin inhalare. Într-o variantă de realizare, compoziția farmaceutică este o compoziție pentru eliberarea controlată a oricăruia dintre compușii detaliați în acest document.

Un compus așa cum este detaliat în acest document poate fi, într-un aspect, într-o formă purificată, iar compozițiile cuprinzând un compus în forme purificate sunt detaliate în acest document. Într-o variantă de realizare, compozițiile pot avea nu mai mult de 35% impuritate, unde impuritatea desemnează un compus altul decât

compusul care cuprinde majoritatea compoziției sau o sare a acestuia, pentru exemplificare, o compoziție a unui compus selectat dintre un compus din FIG. 1 poate conține nu mai mult de 35% impuritate, unde impuritatea desemnează un compus altul decât compusul din FIG. 1 sau o sare a acestuia. Într-o variantă de realizare, compozițiile pot avea nu mai mult de 35% impuritate, unde impuritatea desemnează un compus altul decât compusul care cuprinde majoritatea compoziției sau o sare a acestuia, pentru exemplificare, o compoziție a unui compus selectat dintre un compus din FIG. 1 poate conține nu mai mult de 35% impuritate, unde impuritatea desemnează un compus altul decât compusul din FIG. 1 sau o sare a acestuia. Într-o variantă de realizare, compozițiile pot conține nu mai mult de 25% impuritate. Într-o variantă de realizare, compozițiile pot conține nu mai mult de 20% impuritate. În alte variante de realizare suplimentare, compozițiile care cuprind un compus așa cum este detaliat în acest document sau o sare a acestuia sunt furnizate drept compoziții de compuși în mod substanțial puri. Compozițiile "în mod substanțial pure" cuprind nu mai mult de 10% impuritate, cum ar fi o compoziție care cuprinde mai puțin de 9%, 7%, 5%, 3%, 1%, sau 0,5% impuritate. În unele variante de realizare, o compoziție care conține un compus așa cum este detaliat în acest document sau o sare a acestuia este în formă în mod substanțial pură. În încă o altă variantă este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 10% impuritate. Într-o variantă suplimentară este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 9% impuritate. Într-o variantă suplimentară este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 7% impuritate. Într-o variantă suplimentară este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 5% impuritate. În altă variantă este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 3% impuritate. În încă o altă variantă este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 1% impuritate. Într-o variantă suplimentară este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur sau o sare a acestuia, unde compoziția conține sau nu mai mult de 0,5% impuritate. În încă alte variante, o compoziție de compus în mod substanțial pur înseamnă că compoziția conține nu mai mult de 10% sau de preferat nu mai mult de 5% sau mai de preferat nu mai mult de 3% sau chiar mai preferat nu mai mult de 1%

impuritate sau cel mai preferat nu mai mult de 0,5% impuritate, impuritate care poate fi compusul într-o formă stereochimică diferită. De exemplu, o compoziție de compus (S) în mod substanțial pur înseamnă că compoziția conține nu mai mult de 10% sau nu mai mult de 5% sau nu mai mult de 3% sau nu mai mult de 1% sau nu mai mult de 0,5% din forma (R) a compusului.

Într-o variantă, compușii din acest document sunt compuși sintetici preparați pentru administrare la un individ, cum ar fi un om. În altă variantă sunt furnizate compoziții care conțin un compus în formă în mod substanțial pură. În altă variantă, invenția cuprinde compoziții farmaceutice care cuprind un compus detaliat în acest document și un transportor sau excipient acceptabil farmaceutic. În altă variantă sunt furnizate metode de administrare a unui compus. Formele purificate, compozițiile farmaceutice și metodele de administrare a compușilor sunt adecvate pentru orice compus sau formă a acestuia detaliată în acest document.

Un compus detaliat în acest document sau o sare a acestuia poate fi formulat pentru orice cale de livrare disponibilă, incluzând o formă de livrare orală, mucozală (de exemplu, nazală, sublinguală, vaginală, bucală sau rectală), parenterală (de exemplu, intramusculară, subcutanată sau intravenoasă), topică sau transdermică. Un compus sau o sare a acestuia poate fi formulat cu transportori adecvați pentru a furniza forme de livrare care includ, dar nu sunt limitate la, tablete, tablete cu înveliș solubil, capsule (cum ar fi capsule gelatinoase tari sau capsule gelatinoase elastice moi), cașete, comprimate, pastile, gume, dispersii, supozitoare, unguente, cataplasme (comprese), paste, pulberi, pansamente, creme, soluții, plasturi, aerosoli (de exemplu, spray nazal sau inhalatoare), geluri, suspensii (de exemplu, suspensii lichide apoase sau neapoase, emulsii ulei-în-apă sau emulsii lichide apă-în-ulei), soluții și elixiruri.

Unul sau mai mulți compuși descriși în acest document sau o sare a acestora se pot utiliza în prepararea unei formulări, cum ar fi o formulare farmaceutică, prin combinarea compusului sau compușilor, sau a unei sări a acestora, ca un ingredient activ cu un transportor acceptabil farmaceutic, cum ar fi cei menționați mai sus. În funcție de forma terapeutică a sistemului (de exemplu, plasture transdermic vs. tabletă orală), transportorul poate fi în diferite forme. În plus, formulările farmaceutice pot conține conservanți, solubilizatori, stabilizatori, agenți de re-umectare, emulgatori, îndulcitori, coloranți, agenți de ajustare, și săruri pentru ajustarea presiunii osmotice, tampoane, agenți de acoperire sau antioxidanți. Formulările care cuprind compusul pot conține, de asemenea, alte substanțe care au proprietăți terapeutice valoroase.

Formulările farmaceutice pot fi preparate prin metode farmaceutice cunoscute. Formulări adecvate pot fi găsite, de exemplu, în Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, ed. a 21-a (2005).

Compușii așa cum sunt descriși în acest document pot fi administrați indivizilor (de exemplu, un om) într-o formă de compoziții orale general acceptate, cum ar fi tablete, tablete acoperite, și capsule de gel într-un înveliș tare sau într-un înveliș moale, emulsii sau suspensii. Exemple de transportori, care pot fi utilizați pentru prepararea unor astfel de compoziții, sunt lactoza, amidonul de porumb sau derivații săi, talcul, stearatul sau sărurile acestuia, etc. Transportorii acceptabili pentru capsulele de gel cu înveliș moale sunt, de exemplu, uleiurile vegetale, ceara, grăsimile, poliolii semisolidi și lichizi, și așa mai departe. În plus, formulările farmaceutice pot conține conservanți, solubilizatori, stabilizatori, agenți de re-umectare, emulgatori, îndulcitori, coloranți, agenți de ajustare, și săruri pentru ajustarea presiunii osmotice, tampoane, agenți de acoperire sau antioxidanți.

Oricare dintre compușii descriși în acest document poate fi formulat într-o tabletă în orice formă de dozare descrisă, pentru exemplificare, un compus așa cum este descris în acest document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia se pot formula ca o tabletă de 10 mg.

Sunt descrise, de asemenea, compoziții care cuprind un compus furnizat în acest document. Într-o variantă, compoziția cuprinde un compus și un transportor sau excipient acceptabil farmaceutic. În altă variantă este furnizată o compoziție de compus în mod substanțial pur. În unele variante de realizare, compoziția este pentru utilizare ca un medicament uman sau veterinar. În unele variante de realizare, compoziția este pentru utilizare într-o metodă descrisă în acest document. În unele variante de realizare, compoziția este pentru utilizare în tratamentul unei boli sau tulburări descrise în acest document.

Metode de utilizare

Compușii și compozițiile din invenție, cum ar fi o compoziție farmaceutică ce conține un compus cu orice formulă furnizat în acest document sau o sare a acestuia și un transportor sau excipient acceptabil farmaceutic, pot fi utilizate în metodele de administrare și tratament așa cum sunt furnizate în acest document. Compușii și compozițiile pot fi utilizate, de asemenea, în metode *in vitro*, cum ar fi metode *in vitro* de administrare a unui compus sau unei compoziții la celule în scopuri de screening și/sau pentru efectuarea analizelor de control al calității.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I) pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ care are nevoie de acest lucru, cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, de exemplu, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-66 din FIG. 1 sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I) pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ care are nevoie de acest lucru cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, *de exemplu*, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-147, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I) pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ care are nevoie de acest lucru cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, *de exemplu*, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-665, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I) pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ care are nevoie de acest lucru cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, de exemplu, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-780, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (A) pentru utilizare în tratarea unei boli fibrotice la un individ care are nevoie de acest lucru cuprinzând administrarea către individ a unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus cu formula (A), sau orice variație a acestuia, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Într-un aspect, individul este un om. Individul, cum ar fi omul, poate avea nevoie de tratament, cum ar fi un om care are sau este suspectat de a avea o boală fibrotică.

Într-un alt aspect, este furnizat un compus cu formula (A) pentru utilizare în întârzierea debutului și/sau dezvoltării unei boli fibrotice la un individ (cum ar fi un om) care este expus riscului de a dezvolta o boală fibrotică. Se apreciază că dezvoltarea întârziată poate cuprinde prevenirea în cazul în care individul nu dezvoltă boala fibrotică. Un individ expus riscului de a dezvolta o boală fibrotică într-un aspect are sau este suspectat de a avea unul sau mai mulți factori de risc pentru dezvoltarea unei boli fibrotice. Factorii de risc pentru boala fibrotică pot include vârsta unui individ (de exemplu, adulți de vârstă mijlocie sau în vârstă), prezența inflamației, având una sau mai multe componente genetice asociate cu dezvoltarea unei boli fibrotice, istoricul medical, cum ar fi tratamentul cu un medicament sau o procedură despre care se crede că este asociată cu o susceptibilitate crescută la fibroză (de exemplu, radiologie) sau o afecțiune medicală despre care se crede că este asociată cu fibroză, un istoric de fumat, prezența factorilor ocupaționali și/sau de mediu, cum ar fi expunerea la poluanți asociată cu dezvoltarea unei boli fibrotice. În unele variante de realizare, individul expus riscului de a dezvolta o boală fibrotică este un individ care are sau este suspectat de a avea NAFLD, NASH, CKD, sclerodermie, boala Crohn, NSIP, PSC, PBC, sau este un individ care a avut sau este suspectat că a avut un infarct miocardic.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroza unui țesut cum ar fi plămânul (fibroză pulmonară), ficatul, pielea, inima (fibroză cardiacă), rinichiul (fibroză renală), sau tractul gastrointestinal (fibroză gastrointestinală).

În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză pulmonară (cum ar fi IPF), fibroză hepatică, fibroză cutanată, sclerodermie, fibroză cardiacă, fibroză renală, fibroză gastrointestinală, colangită sclerozantă primară, sau fibroză biliară (cum ar fi PBC).

În unele variante de realizare, boala fibrotică este o fibroză pulmonară, *de exemplu*, fibroză pulmonară idiopatică (IPF). În unele variante de realizare, fibroza pulmonară este, *de exemplu*, boală pulmonară interstițială, fibroză pulmonară indusă de radiații, sau boală pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este o colangită sclerozantă primară, sau fibroză biliară. În unele variante de realizare, boala fibrotică este colangită biliară primară (cunoscută, de asemenea, drept ciroză biliară primară) sau atrezie biliară.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este pneumonie interstițială nespecifică fibrotică (NSIP).

În unele variante de realizare, boala fibrotică este o fibroză hepatică, *de exemplu*, fibroză hepatică infecțioasă (de la agenți patogeni cum ar fi HCV, HBV sau paraziți cum ar fi schistosomiata), NASH, fibroză hepatică indusă de steatoză alcoolică, și ciroză. În unele variante de realizare, fibroza hepatică este boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD). În unele variante de realizare, fibroza hepatică este NASH.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroza tractului biliar.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză renală, *de exemplu*, nefroscleroză diabetică, nefroscleroză hipertensivă, glomeruloscleroză segmentară focală ("FSGS"), și leziunea acută a rinichilor din nefropatia indusă de contrast. În mai multe variante de realizare, boala fibrotică este nefropatie diabetică, boala renală diabetică, sau boala renală cronică.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este caracterizată prin una sau mai multe dintre glomerulonefrită, boală renală în stadiu terminal, pierderea auzului, modificări ale cristalinului ochiului, hematurie, sau proteinurie. În unele variante de realizare, boala fibrotică este sindromul Alport.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este scleroză sistemică și locală sau sclerodermie, cicatrici cheloide și hipertrofice, sau aderențe postchirurgicale. În unele variante de realizare, boala fibrotică este sclerodermie sau scleroză sistemică.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este ateroscleroză sau restenoză.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este o fibroză gastrointestinală, *de exemplu*, boala Crohn.

În unele variante de realizare, boala fibrotică este fibroză cardiacă, *de exemplu*, fibroză indusă după infarct miocardic și cardiomiopatie moștenită.

În unele variante de realizare, metodele pot include modularea activității a cel puțin unei integrine la un subiect care are nevoie de acest lucru. Pentru exemplificare, metoda poate include modularea activității $\alpha_v\beta_6$. Metoda poate include modularea activității $\alpha_v\beta_1$. Metoda poate include modularea activității $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$. Modularea activității a cel puțin unei integrine poate include, de exemplu, inhibarea acelei cel puțin o integrină. Metoda poate include administrarea către subiect a unei cantități din compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, eficientă pentru a modula activitatea acelei cel puțin o integrină în subiect, de exemplu, cel puțin una dintre $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$. Subiectul care are nevoie de modularea activității a cel puțin unei integrine poate avea oricare dintre bolile sau afecțiunile fibrotice descrise în acest document. Pentru exemplificare, boala sau afecțiunea fibrotică poate include fibroza pulmonară

idiopatică, boala pulmonară interstițială, fibroza pulmonară indusă de radiații, boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD), steatohepatita nonalcoolică (NASH), fibroza indusă de boala hepatică alcoolică, sindromul Alport, colangita sclerozantă primară, colangita biliară primară (cunoscută, de asemenea, drept ciroză biliară primară), atrezia biliară, boala pulmonară interstițială asociată sclerozei sistemice, sclerodermie (cunoscută, de asemenea, ca scleroză sistemică), nefropatia diabetică, boala renală diabetică, glomeruloscleroza segmentară focală, boala renală cronică, sau boala Crohn. Metoda poate include administrarea către subiect a unei cantități din compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, eficientă pentru a modula activitatea acelei cel puțin unei integrine în subiect, de exemplu, cel puțin una dintre $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$, subiectul având nevoie de tratament pentru NASH. Metoda poate include administrarea către subiect a unei cantități din compus sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, eficientă pentru a modula activitatea acelei cel puțin unei integrine în subiect, de exemplu, cel puțin una dintre $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$, subiectul având nevoie de tratament pentru IPF.

Boala fibrotică poate fi mediată în primul rând de $\alpha_v\beta_6$ pentru exemplificare, boala fibrotică poate include fibroza pulmonară idiopatică sau fibroza renală. În consecință, metoda poate include modularea activității $\alpha_v\beta_6$ pentru a trata afecțiunile mediate în primul rând de $\alpha_v\beta_6$ cum ar fi IPF. Boala fibrotică poate fi mediată în primul rând de $\alpha_v\beta_1$ pentru exemplificare, boala fibrotică poate include NASH. În consecință, metoda poate include modularea activității $\alpha_v\beta_1$ pentru a trata afecțiunile mediate în primul rând de $\alpha_v\beta_1$, de exemplu, NASH. Boala fibrotică poate fi mediată de $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$ pentru exemplificare, boala fibrotică poate include PSC sau atrezia biliară. În consecință, metoda poate include modularea activității $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$ pentru a trata afecțiunile mediate atât de $\alpha_v\beta_1$, cât și de $\alpha_v\beta_6$.

Compusul poate fi un modulator, de exemplu, un inhibitor, al $\alpha_v\beta_1$. Compusul poate fi un modulator, de exemplu, un inhibitor, al $\alpha_v\beta_6$. Compusul poate fi un modulator dual, cum ar fi un inhibitor dual, de exemplu, inhibitor dual selectiv, al $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$. Pentru exemplificare, **Tabelul B-3** demonstrează că unii compuși cu titlu de exemplu inhibă în primul rând $\alpha_v\beta_1$ față de $\alpha_v\beta_6$; unii compuși cu titlu de exemplu inhibă $\alpha_v\beta_6$ față de $\alpha_v\beta_1$; și unii compuși cu titlu de exemplu inhibă $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$ comparabil, și pot fi considerați, de exemplu, "inhibitori duali $\alpha_v\beta_1/\alpha_v\beta_6$ ".

Modularea sau inhibarea activității uneia sau ambelor dintre integrină $\alpha_v\beta_1$ și integrină $\alpha_v\beta_6$, tratând astfel un subiect cu o boală fibrotică, indică faptul că integrina

$\alpha_v\beta_1$, integrina $\alpha_v\beta_6$, sau integrina $\alpha_v\beta_1$ și integrina $\alpha_v\beta_6$ sunt modulate sau inhibate într-un grad suficient pentru a trata boala fibrotică în subiect.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, *de exemplu*, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-66 din FIG. 1 sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli fibrotice.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, *de exemplu*, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-147, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli fibrotice.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, *de exemplu*, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-665, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli fibrotice.

Într-un aspect, este furnizat un compus cu formula (I), sau orice variație a acestuia, *de exemplu*, un compus cu formula (I-A), (I-B), (I-C), (I-D), (I-E), (I-F), (I-G), (I-H), (II), (II-A), (II-B), (II-C), (II-D), (II-E), (II-F), (II-G), sau (II-H), un compus selectat dintre Compușii nr. 1-780, sau un stereoizomer al acestuia, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în tratamentul unei boli fibrotice.

Compușii cu formula (A) pot fi utilizați în oricare dintre compozițiile, metodele și utilizările menționate în acest document pentru formula (I) și variațiile formulei (I).

În oricare dintre metodele descrise, într-un aspect individul este un om, cum ar fi un om care are nevoie de metodă. Individul poate fi un om care a fost diagnosticat cu, sau este suspectat de a avea o boală fibrotică. Individul poate fi un om care nu are o boală detectabilă, dar care are unul sau mai mulți factori de risc pentru dezvoltarea unei boli fibrotice.

Kituri

Sunt dezvăluite, de asemenea, kituri pentru efectuarea metodelor din invenție, care cuprind unul sau mai mulți compuși descriși în acest document, sau o sare a acestora, sau o compoziție farmacologică ce cuprinde un compus descris în acest document. Kiturile pot folosi oricare dintre compușii dezvăluiți în acest document. Într-

o variantă, kitul utilizează un compus descris în acest document sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Kiturile pot fi utilizate pentru oricare una sau mai multe dintre utilizările descrise în acest document, și, în consecință, pot conține instrucțiuni pentru utilizare în tratamentul unei boli fibrotice.

Kiturile cuprind în general ambalaje adecvate. Kiturile pot cuprinde unul sau mai multe recipiente care cuprind orice compus descris în acest document. Fiecare componentă (dacă există mai mult de o componentă) poate fi ambalată în recipiente separate sau unele componente pot fi combinate într-un singur recipient acolo unde reactivitatea încrucișată și durata de valabilitate permit. Una sau mai multe componente ale unui kit pot fi sterile și/sau pot fi conținute în cadrul ambalajului steril.

Kiturile pot fi în forme de dozare unitară, ambalaje vrac (*de exemplu*, ambalaje cu mai multe doze) sau doze subunitare. Pentru exemplificare, pot fi furnizate kituri care conțin doze suficiente dintr-un compus așa cum este dezvăluit în acest document (*de exemplu*, o cantitate eficientă terapeutic) și/sau un al doilea compus activ farmaceutic util pentru o boală detaliată în acest document (*de exemplu*, fibroză) pentru a oferi tratament eficient pentru o persoană pentru o perioadă extinsă, cum ar fi oricare dintre o săptămână, 2 săptămâni, 3 săptămâni, 4 săptămâni, 6 săptămâni, 8 săptămâni, 3 luni, 4 luni, 5 luni, 7 luni, 8 luni, 9 luni, sau mai mult. Kiturile pot include, de asemenea, doze unitare multiple ale compușilor și instrucțiuni de utilizare și pot fi ambalate în cantități suficiente pentru depozitare și utilizare în farmacii (*de exemplu*, farmacii de spital și farmacii care prepară tratamente medicale personalizate (compounding pharmacies)).

Kiturile pot include opțional un set de instrucțiuni, în general instrucțiuni scrise, deși sunt acceptabile, de asemenea, medii de stocare electronice (*de exemplu*, dischetă magnetică sau disc optic) care conțin instrucțiuni, referitoare la utilizarea componentei (componentelor) metodelor din prezenta invenție. Instrucțiunile incluse cu kitul includ, în general, informații cu privire la componente și la administrarea acestora către un individ.

PROCEDURI GENERALE

Compușii furnizați în acest document pot fi preparați în conformitate cu Schemele Generale, așa cum este exemplificat de Procedurile Generale și Exemple. Atunci când se urmează Procedurile pot fi făcute variații minore ale temperaturilor,

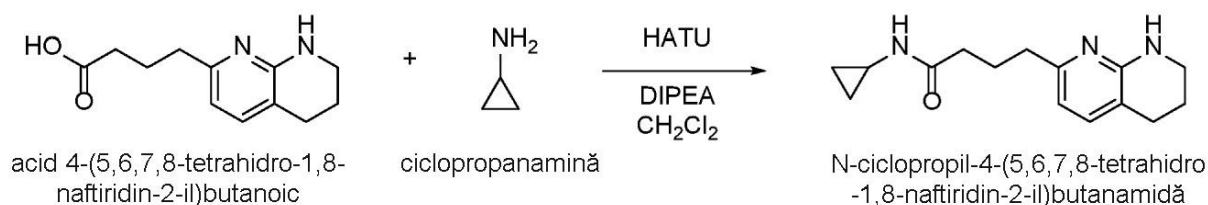
concentrațiilor, timpilor de reacție, și altor parametri, care nu afectează în mod substanțial rezultatele procedurilor.

Atunci când în Procedurile Generale următoare este prezentat un stereoisomer specific, sau un stereoisomer nespecificat, sau un amestec de stereoisomeri, se înțelege că pe alți stereoisomeri specifici, sau un stereoisomer nespecificat, sau amestecuri ale acestora pot fi efectuate transformări chimice similare. Pentru exemplificare, o reacție de hidroliză a unui (S)-4-amino-butanoat de metil la un acid (S)-4-amino-butanoic poate fi efectuată, de asemenea, pe un (R)-4-amino-butanoat de metil pentru a prepara un acid (R)-4-amino-butanoic, sau pe un amestec de un (S)-4-amino-butanoat de metil și un (R)-4-amino-butanoat de metil pentru a prepara un amestec de un acid (S)-4-amino-butanoic și un acid (R)-4-amino-butanoic.

Unele dintre următoarele Procedurile Generale folosesc compuși specifici pentru a ilustra o reacție generală (*de exemplu*, deprotejarea unui compus având o amină protejată cu Boc la un compus având o amină deprotejată folosind acid). Reacția generală poate fi efectuată pe alți compuși specifici având aceeași grupare funcțională (*de exemplu*, un compus diferit având o amină protejată în care gruparea protectoare Boc poate fi îndepărtată folosind acid în același mod) atâta timp cât astfel de alți compuși specifici nu conțin grupări funcționale suplimentare afectate de reacția generală (adică, astfel de alți compuși specifici nu conțin grupări funcționale sensibile la acid), sau dacă este dorit efectul reacției generale asupra acelor grupări funcționale suplimentare (*de exemplu*, astfel de alți compuși specifici au o altă grupare care este afectată de acid, și efectul acidului asupra acelei alte grupări este o reacție de dorit).

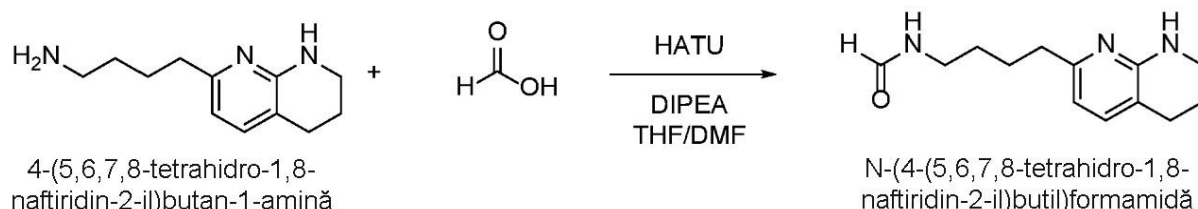
Acolo unde pentru reacțiile în Procedurile Generale sunt specificați reactivi sau solvenți specifici, specialistul în domeniu va recunoaște că alți reactivi sau solvenți pot fi înlocuiți după cum se dorește. Pentru exemplificare, acolo unde pentru a îndepărta o grupare Boc este utilizat acidul clorhidric, poate fi utilizat în schimb acidul trifluoracetic. Ca un alt exemplu, acolo unde HATU (3-oxid hexafluorofosfat de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridiniu) este utilizat ca un reactiv de cuplare, în schimb pot fi utilizate BOP (hexafluorofosfat de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfoniu) sau PyBOP (hexafluorofosfat de benzotriazol-1-il-oxitripirolidinofosfoniu).

Procedura Generală A



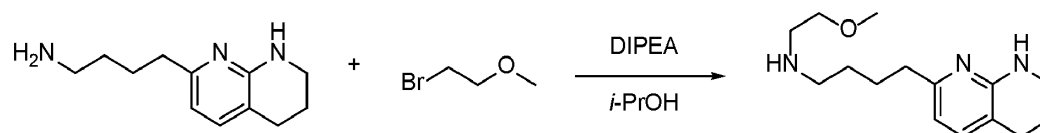
N-ciclopropil-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă. La un amestec de clorhidrat de acid 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butanoic (5,0 g, 19,48 mmol) și ciclopropanamină (1,51 mL, 21,42 mmol) în CH₂Cl₂ (80 mL) la rt a fost adăugată DIPEA (13,57 mL, 77,9 mmol). La acesta s-a adăugat apoi HATU (8,1 g, 21,42 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 hr. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* și purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-ciclopropil-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă.

Procedura Generală B



N-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)formamidă. La un amestec de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (351 mg, 1,71 mmol) și acid formic (0,09 mL, 2,22 mmol) în 4:1 THF/DMF (5 mL) a fost adăugat HATU (844 mg, 2,22 mmol) urmat de DIPEA (0,89 mL, 5,13 mmol) și reacția a fost lăsată sub agitare la rt timp de 1 hr. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* și purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)formamidă.

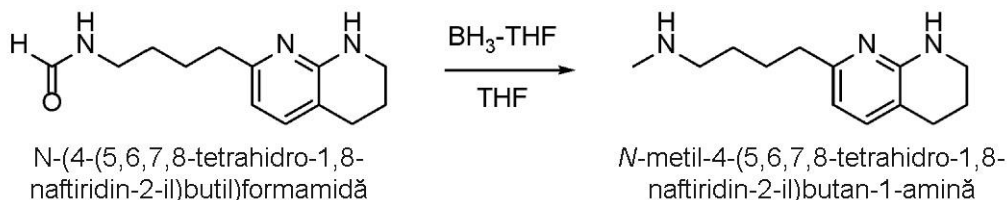
Procedura Generală C



N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină. Un amestec de 4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (300 mg, 1,46 mmol), 1-brom-2-metoxietan (0,11 mL, 1,17 mmol) și DIPEA (0,25 mL, 1,46 mmol) în i-PrOH (3 mL) a fost încălzit la 70°C timp de 18 hr. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt și apoi a fost concentrat *in vid* și purificat prin cromatografie pe

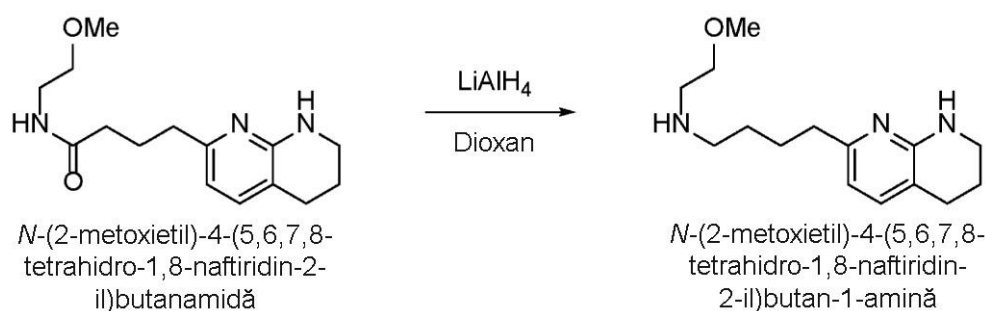
silica gel în fază normală pentru a da N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.

Procedura Generală D



N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină. La o soluție de N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)formamidă (200 mg, 0,86 mmol) în THF (2 mL) la rt a fost adăugată prin picurare soluție de complex de boran tetrahidrofuran (1,0 M în THF, 4,0 mL, 4,0 mmol). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit la 60°C timp de 2 hr și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.

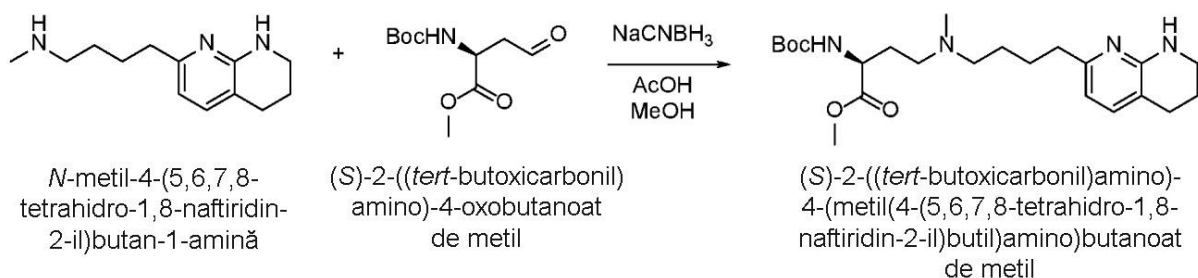
Procedura Generală E



N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (5).

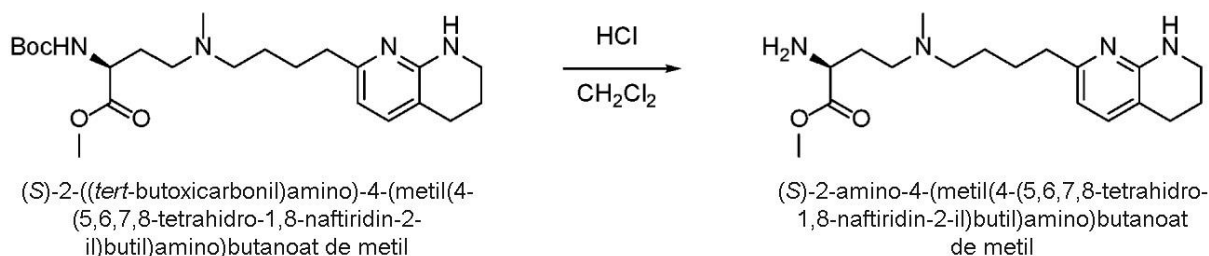
La o soluție de N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă (15,5 g, 1,0 echiv.) în 1,4-dioxan (124 mL) la rt s-a adăugat lent LiAlH₄ (1,0 M în THF, 123 mL, 2,2 echiv.) și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 20 de ore și apoi răcit la 0°C. La această soluție a fost adăugată H₂O (4,7 mL), apoi 1M NaOH (4,7 mL) apoi H₂O (4,7 mL) și s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 30 de minute, moment în care a fost adăugată MgSO₄ solid și s-a agitat pentru încă 30 de minute. Amestecul rezultat a fost filtrat și turta de filtrare a fost spălată cu THF. Filtratul a fost concentrat *in vid* pentru a da N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.

Procedura Generală F



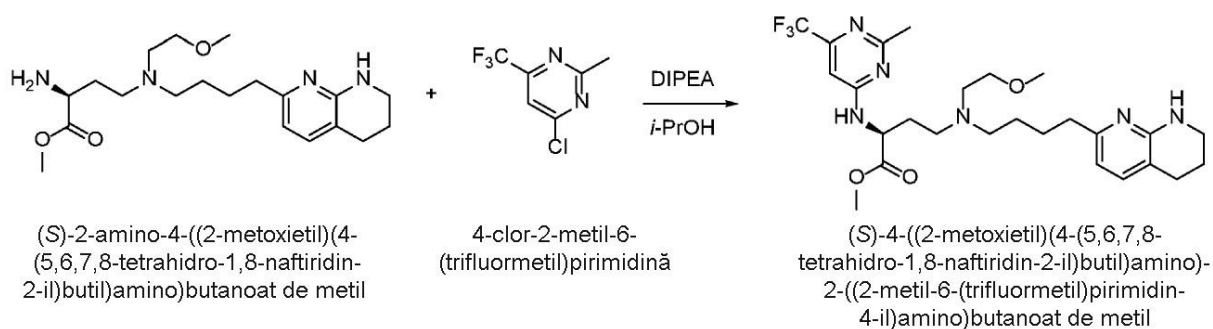
(S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil. La un amestec de *N*-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (5) (187 mg, 0,85 mmol) în MeOH (5 mL) la rt a fost adăugat acid acetic (0,12 mL, 2,05 mmol) urmat de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (217 mg, 0,94 mmol). Amestecul rezultat a fost lăsat să se agite la rt timp de 15 min, moment în care la amestecul de reacție a fost adăugată cianoborhidrură de sodiu (80 mg, 1,28 mmol) și s-a agitat timp de 30 min și apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil.

Procedura Generală G



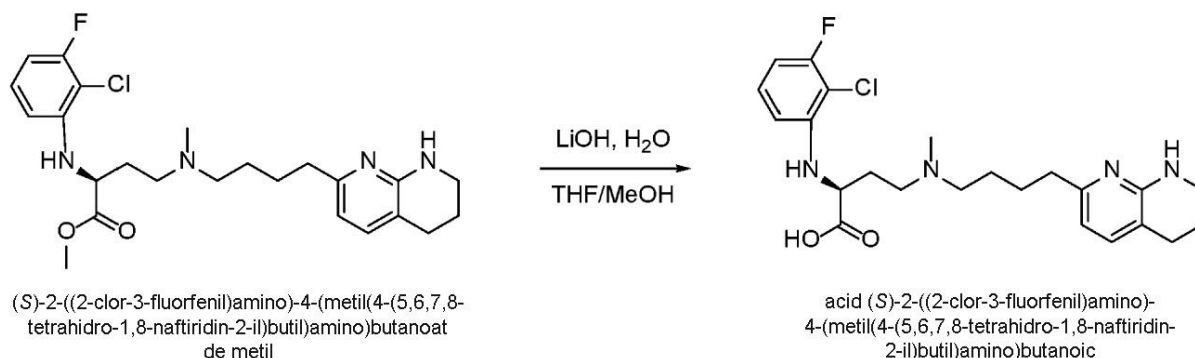
(S)-2-amino-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil. La o soluție de (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (152 mg, 0,35 mmol) în CH₂Cl₂ (2 mL) la rt a fost adăugat HCl 4N în 1,4-dioxan (1 mL, 4 mmol) și amestecul rezultat a fost lăsat să se agite timp de 2 hr. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* pentru a da (S)-2-amino-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil sub formă de sare triclorhidrat.

Procedura Generală H



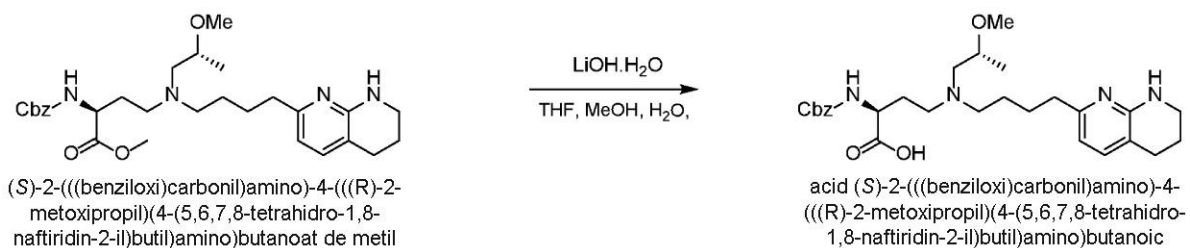
O soluție de trichlorhidrat de (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (80 mg, 0,16 mmol), 4-clor-2-metil-6-(trifluormetil)pirimidină (64 mg, 0,33 mmol) și DIPEA (0,23 mL, 1,31 mmol) în *i*-PrOH (1 mL) a fost încălzită la 60°C pe parcursul nopții. Reacția a fost lăsată să se răcească la rt și apoi a fost concentrată *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoat de metil.

Procedura Generală P



acid (S)-2-((2-clor-3 fluorfenil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic La o soluție de (S)-2-((2-clor-3-fluorfenil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O la rt a fost adăugat hidroxid de litiu (aproximativ patru echivalenți) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vid* și reziduul brut rezultat a fost purificat prin HPLC în fază inversă pentru a da acid (S)-2-((2-clor-3-fluorfenil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic, sub formă de sare trifluoracetat.

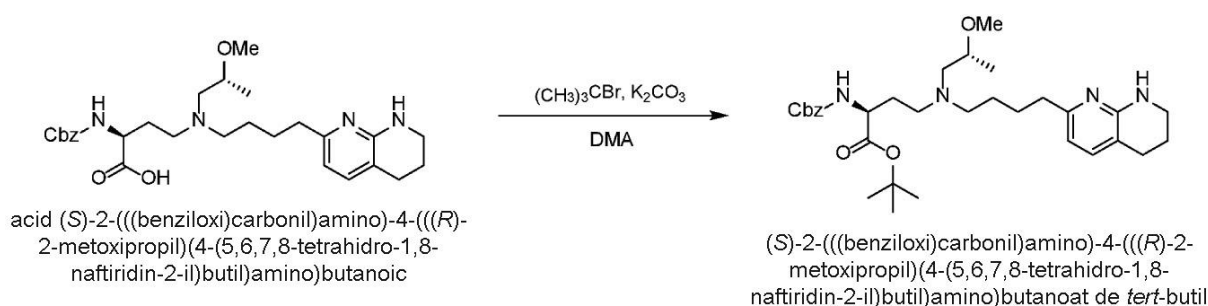
Procedura Generală Q



acid (S)-2-(((benziloxy)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. Un amestec de (S)-2-(((benziloxy)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (1 g, 1,90 mmol) în H₂O (3 mL) și THF (3 mL) și MeOH (3 mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (159,36 mg, 3,80 mmol) și apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h și amestecul rezultat a fost concentrat în vid. Amestecul a fost ajustat la pH=6 cu AcOH (2 mL) și reziduul a fost concentrat în vid pentru a da un reziduu pentru a da compusul acid (S)-2-(((benziloxy)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

LCMS (ESI⁺): m/z = 513,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d): δ ppm 7,25 - 7,37 (m, 5 H) 7,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,81 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,22 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,93 - 5,05 (m, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 1 H) 3,25 - 3,34 (m, 1 H) 3,15 - 3,24 (m, 5 H) 2,58 (br t, J=6,06 Hz, 2 H) 2,29 - 2,49 (m, 8 H) 2,16 (br dd, J=12,90, 6,06 Hz, 1 H) 1,69 - 1,78 (m, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 1 H) 1,53 (quin, J=7,39 Hz, 2 H) 1,28 - 1,40 (m, 2 H) 1,00 (d, J=5,95 Hz, 3 H).

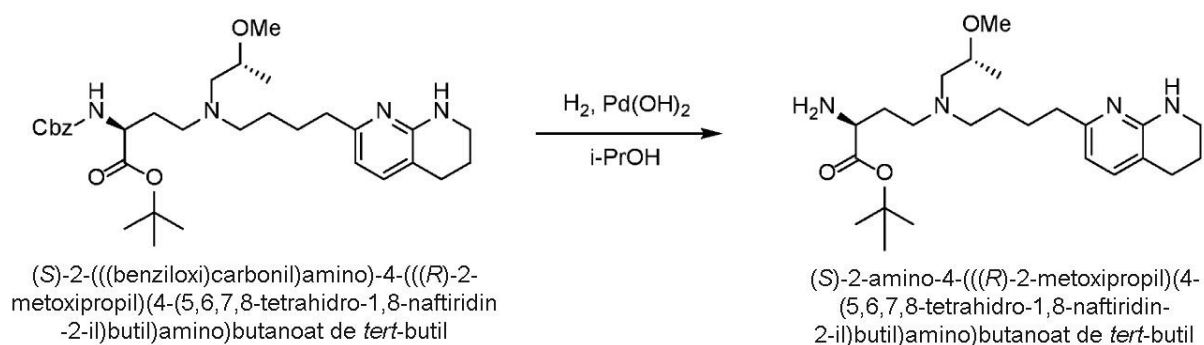
Procedura Generală R



(S)-2-(((benziloxy)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de *tert*-butil: La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxy)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (300 mg, 523,84 μmol, sare HOAc) în DMA (4 mL) s-au adăugat clorură de N-benzil-N,N-dietiletanaminu (119,32 mg, 523,84 μmol), K₂CO₃ (1,88 g, 13,62 mmol), 2-brom-2-metilpropan (3,45 g, 25,14 mmol,). Amestecul a fost

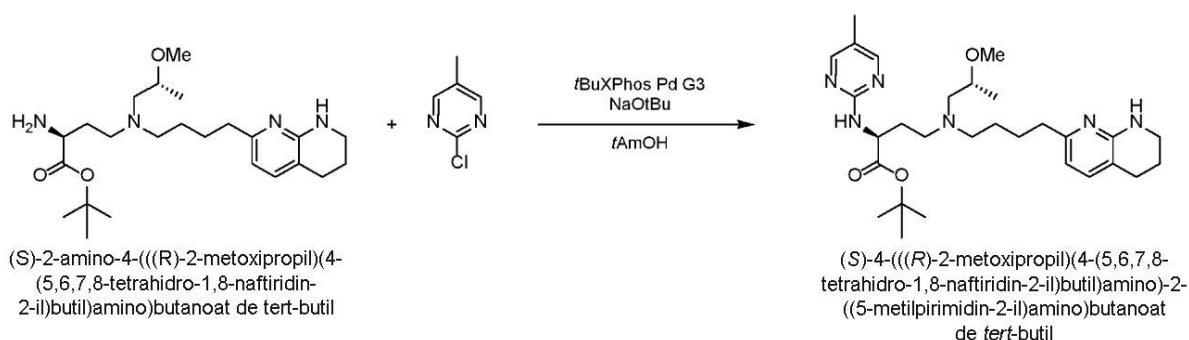
agitat timp de 18 h la 55°C și apoi lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-TLC pentru a da (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de *terț*-butil. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 569,3 (M+H)⁺.

Procedura Generală S



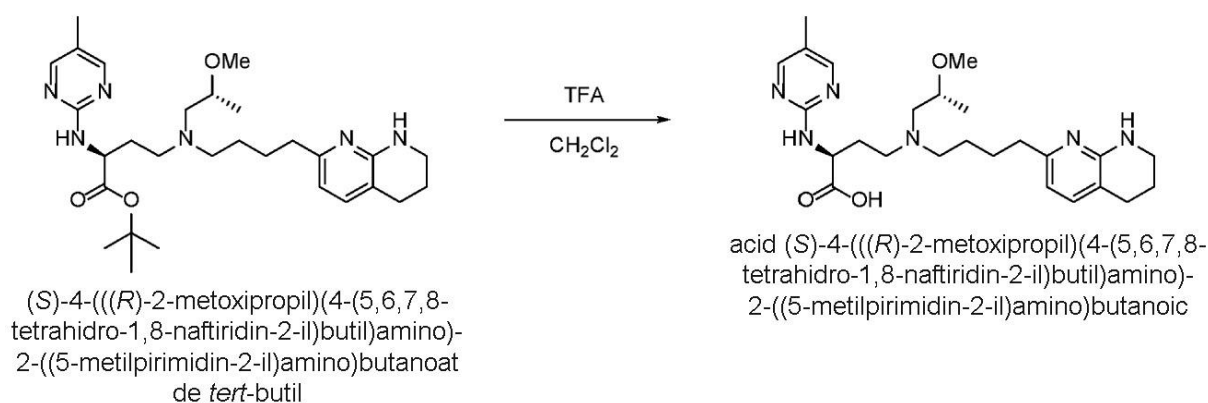
(S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de *terț*-butil. La o soluție de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de *terț*-butil (107 mg, 188,13 μmol) în i-PrOH (2 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂ (26 mg) sub o atmosferă de N₂. Suspensia a fost degazată sub vid și purjată cu H₂ de mai multe ori. Amestecul a fost agitat sub H₂ (15 psi) la temperatura camerei timp de 15 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vacuo* pentru a da (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de *terț*-butil. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 435,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,06 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,34 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 4,98 (br s, 1 H) 3,38 - 3,44 (m, 4 H) 3,34 (s, 3 H) 2,69 (t, *J*=6,30 Hz, 2 H) 2,51 - 2,59 (m, 5 H) 2,31 (dd, *J*=13,39, 5,56 Hz, 1 H) 1,86 - 1,94 (m, 5 H) 1,49 - 1,69 (m, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 1,13 (d, *J*=6, 11 Hz, 3 H).

Procedura Generală T



(S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de terț-butil. La o soluție de 2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (100 mg, 230,09 μ mol) și 2-clor-5-metil-pirimidină (24,65 mg, 191,74 μ mol) în 2-metil-2-butanol (2 mL) s-au adăugat t-BuONa (2 M în THF, 191,74 μ L) și [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxipaladiu;diterț-butil-[2-(2,4,6-triizopropilfenil)fenil]fosfan (15,23 mg, 19,17 μ mol), și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 14 h. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a da 4-(((S)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil. LCMS (ESI⁺): m/z = 527,3 (M+H)⁺.

Procedura Generală U



acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic. La o soluție de (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de terț-butil (80 mg, 151,89 μ mol) în DCM (2 mL) a fost adăugat TFA (254,14 mg, 2,23 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 h. Amestecul a fost concentrat în vid și reziduul brut rezultat a fost purificat

prin prep-HPLC pentru a da compusul acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

LCMS (ESI⁺): $m/z = 471,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,57 (br s, 2 H) 7,60 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,81 - 4,86 (m, 1 H) 3,86 (br s, 1 H) 3,41 - 3,59 (m, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,12 - 3,30 (m, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 4 H) 2,54 (br s, 1 H) 2,39 (br d, J=8,82 Hz, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 1,76 - 1,99 (m, 6 H) 1,22 (d, J=5,95 Hz, 3 H).

EXEMPLE SINTETICE

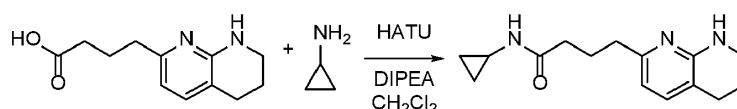
Reacțiile chimice din Exemplele Sintetice descrise pot fi adaptate cu ușurință pentru a prepara un număr de alți compuși din invenție, iar metodele alternative pentru prepararea compuşilor din această invenție sunt considerate a fi în sfera de întindere a acestei invenții. Pentru exemplificare, sinteza compuşilor neexemplificați în conformitate cu invenția poate fi efectuată cu succes prin modificări evidente specialiștilor în domeniu, *de exemplu*, prin protejarea corespunzătoare a grupărilor interferente, prin utilizarea altor reactivi adecvați cunoscuți în domeniul de specialitate, alții decât cei descriși, sau prin realizarea unor modificări de rutină ale condițiilor de reacție. Alternativ, alte reacții dezvăluite în acest document sau cunoscute în domeniul de specialitate vor fi recunoscute ca având aplicabilitate pentru prepararea altor compuși din invenție.

Pentru exemplele descrise în acest document, referirea la o Procedură Generală indică faptul că reacția a fost preparată folosind condiții de reacție similare și parametri similari ca Procedurile enunțate mai sus.

PROCEDURI

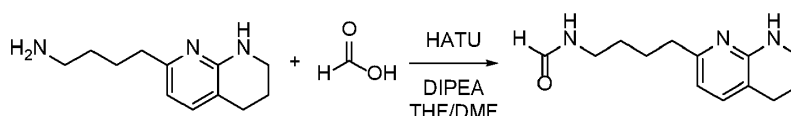
Compușii furnizați în acest document pot fi preparați în conformitate cu Schemele, așa cum este exemplificat prin Proceduri și Exemple. Atunci când se urmează Procedurile pot fi făcute variații minore ale temperaturilor, concentrațiilor, timpilor de reacție, și altor parametri, care nu afectează în mod substanțial rezultatele procedurilor.

Procedura A



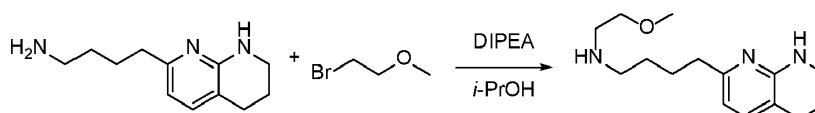
N-ciclopropil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă. La un amestec de clorhidrat de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanoic (5,0 g, 19,48 mmol) și ciclopropanamină (1,51 mL, 21,42 mmol) în CH_2Cl_2 (80 mL) la rt a fost adăugată DIPEA (13,57 mL, 77,9 mmol). La acesta s-a adăugat apoi HATU (8,1 g, 21,42 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-ciclopropil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă.

Procedura B



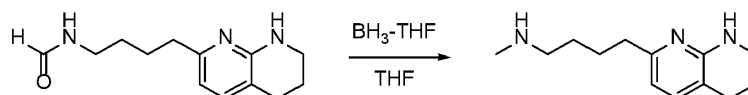
N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)formamidă. La un amestec de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (351 mg, 1,71 mmol) și acid formic (0,09 mL, 2,22 mmol) în 4:1 THF/DMF (5 mL) a fost adăugat HATU (844 mg, 2,22 mmol) urmat de DIPEA (0,89 mL, 5,13 mmol) și reacția a fost lăsată sub agitare la rt timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)formamidă.

Procedura C



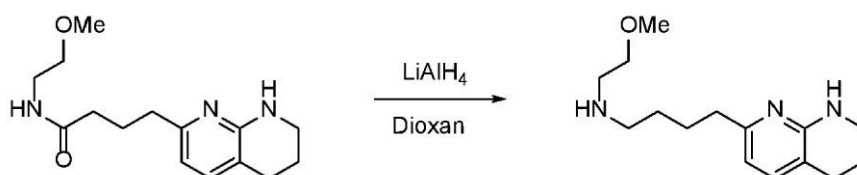
N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină. Un amestec de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (300 mg, 1,46 mmol), 1-brom-2-metoxietan (0,11 mL, 1,17 mmol) și DIPEA (0,25 mL, 1,46 mmol) în i-PrOH (3 mL) a fost încălzit la 70° C timp de 18 h. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat în vid și purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.

Procedura D



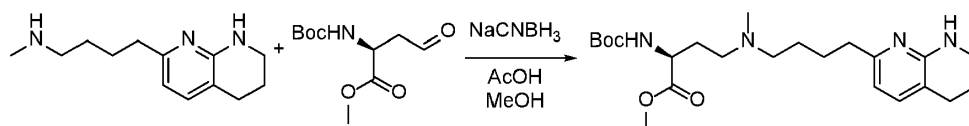
N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină. La o soluție de N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)formamidă (200 mg, 0,86 mmol) în THF (2 mL) la rt a fost adăugată prin picurare soluție de complex de boran tetrahidrofuran (1,0 M în THF, 4,0 mL, 4,0 mmol). Amestecul rezultat a fost apoi încălzit la 60°C timp de 2 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.

Procedura E



N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (5). La o soluție de N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă (15,5 g, 1,0 echiv.) în 1,4-dioxan (124 mL) la rt s-a adăugat lent (1,0 M în THF, 123 mL, 2,2 echiv.) și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 20 de ore și apoi răcit la 0°C. La această soluție a fost adăugată H₂O (4,7 mL), apoi 1M NaOH (4,7 mL) apoi H₂O (4,7 mL) și s-a încălzit la temperatura camerei și s-a agitat timp de 30 de minute, moment în care a fost adăugat MgSO₄ solid și s-a agitat pentru încă 30 de minute. Amestecul rezultat a fost filtrat și turta de filtrare a fost spălată cu THF. Filtratul a fost concentrat în vid pentru a da N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.

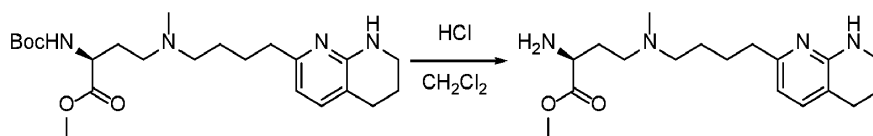
Procedura F



(S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil. La un amestec de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (5) (187 mg, 0,85 mmol) în MeOH (5 mL) la rt a fost adăugat acid acetic (0,12 mL, 2,05 mmol) urmat de (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (217 mg, 0,94 mmol). Amestecul rezultat a fost lăsat să se agite la rt timp de 15 min, moment în care la amestecul de reacție a fost adăugată cianoborhidrură de sodiu (80 mg, 1,28 mmol) și s-a agitat timp de 30 min, și apoi a fost

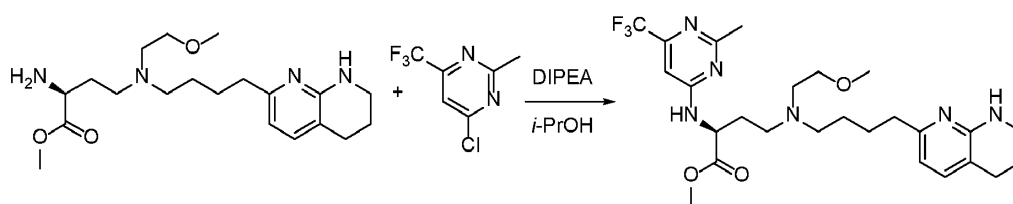
concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil.

Procedura G



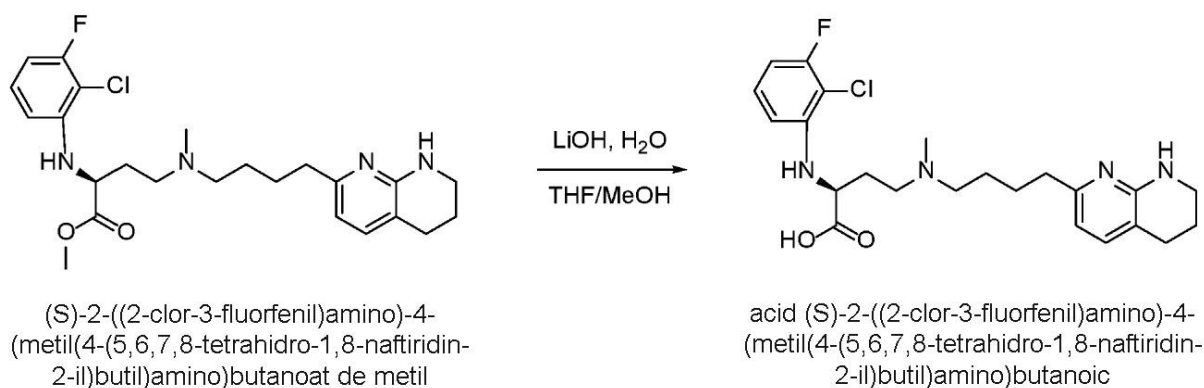
(S)-2-amino-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil. La o soluție de (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (152 mg, 0,35 mmol) în CH_2Cl_2 (2 mL) la rt s-a adăugat HCl 4N în 1,4-dioxan (1 mL, 4 mmol) și amestecul rezultat a fost lăsat să se agite timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid pentru a da (S)-2-amino-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil sub formă de sare triclorhidrat.

Procedura H



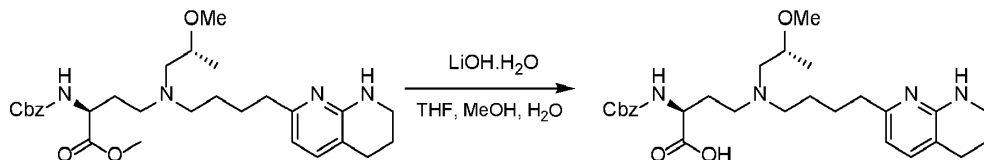
O soluție de triclorhidrat de (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (80 mg, 0,16 mmol), 4-clor-2-metil-6-(trifluormetil)pirimidină (64 mg, 0,33 mmol) și DIPEA (0,23 mL, 1,31 mmol) în *i*-PrOH (1 mL) a fost încălzită la 60°C pe parcursul nopții. Reacția a fost lăsată să se răcească la rt și apoi a fost concentrată în vid. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoat de metil.

Procedura P



acid (S)-2-((2-clor-3-fluorfenil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La o soluție de (S)-2-((2-clor-3-fluorfenil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O la rt a fost adăugat hidroxid de litiu (aproximativ patru echivalenți) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min. Amestecul de reacție a fost concentrat *in vacuo* și reziduul brut rezultat a fost purificat prin HPLC în fază inversă pentru a da acid (S)-2-((2-clor-3-fluorfenil)amino)-4-(metil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Procedura Q

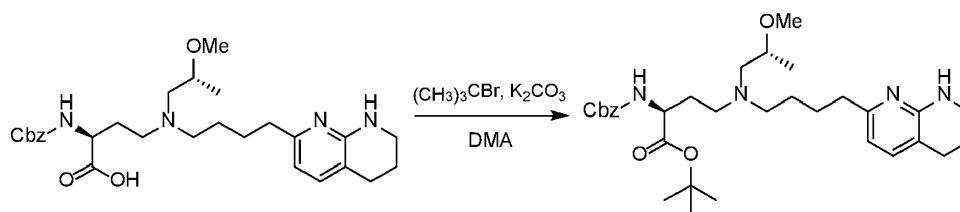


acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La un amestec de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (1 g, 1,90 mmol) în H₂O (3 mL) și THF (3 mL) și MeOH (3 mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (159,36 mg, 3,80 mmol) și apoi amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 1 h și amestecul rezultat a fost concentrat *in vacuo*. Amestecul a fost ajustat la pH=6 cu AcOH (2 mL) și reziduul a fost concentrat *in vacuo* pentru a da un reziduu pentru a da compusul acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

LCMS (ESI⁺): m/z = 513,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,25 - 7,37 (m, 5 H) 7,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,81 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,22 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,93 - 5,05 (m, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 1 H) 3,25 - 3,34 (m, 1 H) 3,15 - 3,24 (m, 5 H) 2,58 (br t, J=6,06 Hz, 2 H) 2,29 - 2,49 (m, 8 H) 2,16 (br dd, J=12,90, 6,06 Hz, 1 H) 1,69 -

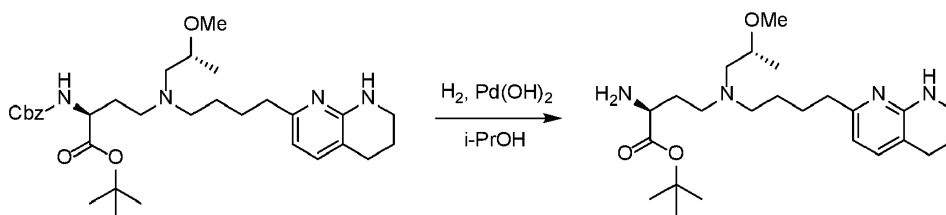
1,78 (m, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 1 H) 1,53 (quin, $J=7,39$ Hz, 2 H) 1,28 - 1,40 (m, 2 H) 1,00 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

Procedura R



(S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil: La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (300 mg, 523,84 μ mol, sare HOAc) în DMA (4 mL) au fost adăugate clorură de N-benzil-N,N-dietiletanaminu (119,32 mg, 523,84 μ mol), K_2CO_3 (1,88 g, 13,62 mmol), 2-brom-2-metilpropan (3,45 g, 25,14 mmol). Amestecul a fost agitat timp de 18 h la 55°C și apoi lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat în vid și faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate în vid. Reziduul brut a fost purificat prin prep-TLC pentru a da (S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil. LCMS (ESI⁺): m/z = 569,3 ($M+H$)⁺.

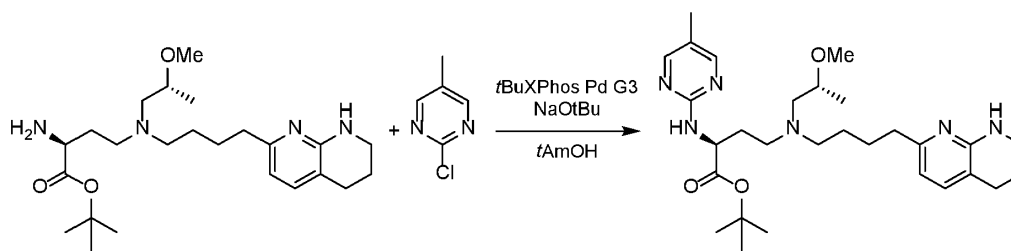
Procedura S



(S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil. La o soluție de (S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (107 mg, 188,13 μ mol) în i-PrOH (2 mL) s-a adăugat $Pd(OH)_2$ (26 mg) sub o atmosferă de N_2 . Suspensia a fost degazată sub vid și purtată cu H_2 de mai multe ori. Amestecul a fost agitat sub H_2 (15 psi) la temperatura camerei timp de 15 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat în vid pentru a da (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-

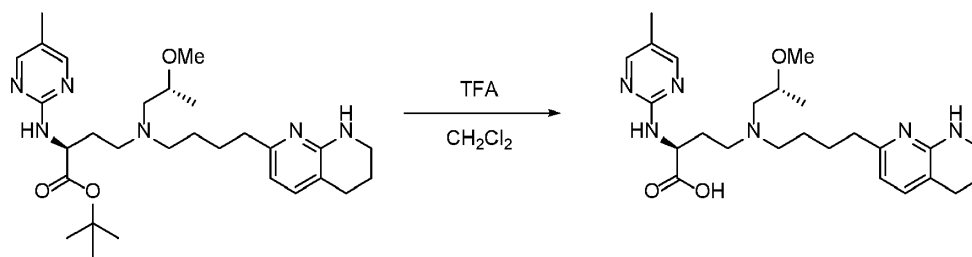
(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil. LCMS (ESI⁺): $m/z = 435,5$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,06 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,34 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,98 (br s, 1 H) 3,38 - 3,44 (m, 4 H) 3,34 (s, 3 H) 2,69 (t, $J=6,30$ Hz, 2 H) 2,51 - 2,59 (m, 5 H) 2,31 (dd, $J=13,39, 5,56$ Hz, 1 H) 1,86 - 1,94 (m, 5 H) 1,49 - 1,69 (m, 6 H) 1,47 (s, 9 H) 1,13 (d, $J=6,11$ Hz, 3 H).

Procedura T



(S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de terț-butil. La o soluție de 2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (100 mg, 230,09 μ mol) și 2-clor-5-metil-pirimidină (24,65 mg, 191,74 μ mol) în 2-metil-2-butanol (2 mL) s-au adăugat t-BuONa (2 M în THF, 191,74 μ L) și [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxi-paladium;diterț-butil-[2-(2,4,6-triizopropilfenil)fenil]fosfan (15,23 mg, 19,17 μ mol), și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 14 h. Amestecul a fost concentrat în vid pentru a da 4-(((S)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil. LCMS (ESI⁺): $m/z = 527,3$ (M+H)⁺.

Procedura U



acid

(S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic. La o soluție de (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de terț-butil (80 mg, 151,89 μ mol) în DCM (2 mL) a fost adăugat

TFA (254,14 mg, 2,23 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la temperatura camerei timp de 6 h. Amestecul a fost concentrat în vid și reziduul brut rezultat a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

LCMS (ESI+): $m/z = 471,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,57 (br s, 2 H) 7,60 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,81 - 4,86 (m, 1 H) 3,86 (br s, 1 H) 3,41 - 3,59 (m, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,12 - 3,30 (m, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 4 H) 2,54 (br s, 1 H) 2,39 (br d, J=8,82 Hz, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 1,76 - 1,99 (m, 6 H) 1,22 (d, J=5,95 Hz, 3 H).

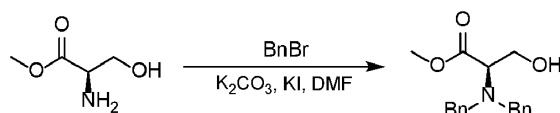
EXEMPLE SINTETICE

Reacțiile chimice din Exemplele Sintetice descrise pot fi adaptate cu ușurință pentru a prepara un număr de alți compuși din invenție, iar metodele alternative de preparare a compușilor din această invenție sunt considerate a fi în sfera de întindere a acestei invenții. Pentru exemplificare, sinteza compușilor neexemplificați în conformitate cu invenția poate fi efectuată cu succes prin modificări evidente specialiștilor în domeniu, de exemplu, prin protejarea corespunzătoare a grupărilor interferente, prin utilizarea altor reactivi adecvați cunoscuți în domeniul de specialitate, alții decât cei descriși, sau prin realizarea unor modificări de rutină ale condițiilor de reacție. Alternativ, alte reacții dezvăluite în acest document sau cunoscute în domeniul de specialitate vor fi recunoscute ca având aplicabilitate pentru prepararea altor compuși din invenție.

Pentru exemplele descrise în acest document, referirea la o Procedură indică faptul că reacția a fost preparată folosind condiții de reacție similare și parametri similari ca Procedurile enunțate mai sus.

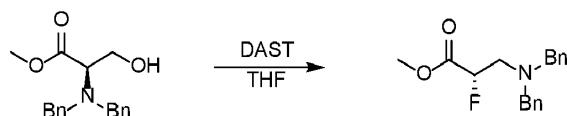
Exemplul A1

Sinteză de (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină

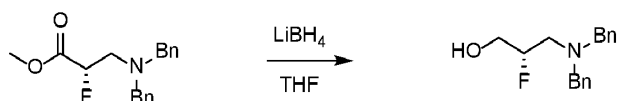


dibenzil-D-serinat de metil. La un amestec de clorhidrat de D-serinat de metil (100 g, 642,76 mmol) și K₂CO₃ (177,67 g, 1,29 mol) și KI (53,35 g, 321,38 mmol) în DMF (1,5 L) a fost adăugată bromură de benzil (241,85 g, 1,41 mol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 25°C timp de 12 h. Amestecul a fost stins cu H₂O (3000 mL) și EtOAc

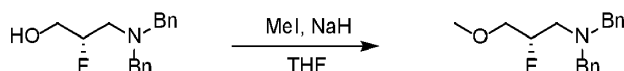
(1 L x 3). Stratul organic a fost spălat cu soluție salină (1 L), uscat pe Na₂SO₄, și concentrat în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da dibenzil-D-serinat de metil.



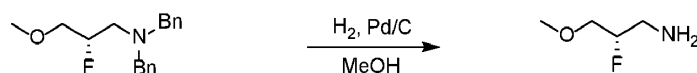
(S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoroproanoat de metil. La o soluție de dibenzil-D-serinat de metil (155 g, 517,77 mmol) în THF (1,2 L) s-a adăugat DAST (102,65 g, 636,85 mmol, 84,14 mL) prin picurare la 0°C și amestecul de reacție a fost agitat timp de 14 h la rt. Amestecul de reacție a fost stins cu NaHCO₃ saturat apos (1 L) la 0°C și extras cu EtOAc (500 mL x 3). Faza organică a fost uscată pe Na₂SO₄, filtrată, și concentrată în vid. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoroproanoat de metil.



(S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoropropan-1-ol. La o soluție de (S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoroproanoat de metil (103 g, 341,79 mmol) în THF (1 L) s-a adăugat LiBH₄ (14,89 g, 683,58 mmol) la 0°C. Amestecul a fost agitat la 40°C timp de 12 h. Amestecul a fost turnat în NH₄Cl apoasă (500 mL) la 0°C. Faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil (300 mL x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate în vid pentru a da (S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoropropan-1-ol care a fost utilizat fără purificare suplimentară.



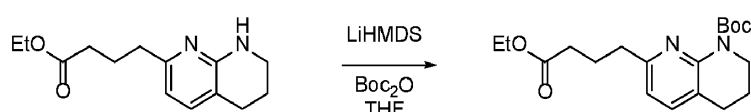
(S)-N,N-dibenzil-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină. La o soluție de (S)-3-(dibenzilamino)-2-fluoropropan-1-ol (51 g, 186,58 mmol) în THF (400 mL) s-a adăugat NaH (60% dispersie în ulei mineral, 11,19 g, 279,87 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la 0°C timp de 30 min. La acesta s-a adăugat apoi iodmetan (18,58 mL, 298,52 mmol) și amestecul a fost agitat la rt timp de 12 h. Amestecul a fost stins cu NH₄Cl apoasă (500 mL) la 0°C. Faza apoasă a fost extrasă cu EtOAc (500 mL x 3). Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate în vid. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-N,N-dibenzil-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină.



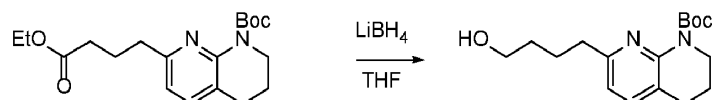
(S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină. La o soluție de (S)-N,N-dibenzil-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină (15 g, 52,20 mmol) în MeOH (200 mL) s-a adăugat Pd/C (3 g). Suspensia a fost degazată sub vid și purjată cu H₂ de trei ori. Amestecul a fost agitat sub H₂ (50 psi) la 50°C timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite și filtratul a fost tratat cu HCl/EtOAc (50 mL) și apoi concentrat în vid pentru a da clorhidrat de (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Exemplul A2

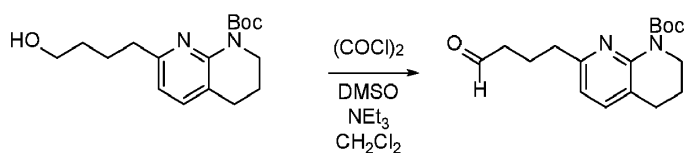
Sinteză de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil



7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanoat de etil (5,25 g, 21,1 mmol) și dicarbonat de di-terț-butil (5,89 mL, 25,4 mmol în THF (70 mL) a fost adăugată bis(trimetilsilil)amidă de litiu (25,4 mL, 25,4 mmol) a fost adăugată la 0°C. După 2 h, reacția a fost diluată cu EtOAc (50 mL) și a fost stinsă cu NH₄Cl saturată (50 mL). După 30 min de agitare, straturile au fost separate și stratul organic a fost spălat cu soluție salină (20 mL), uscat pe Na₂SO₄, și concentrat în vid. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da 7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil.



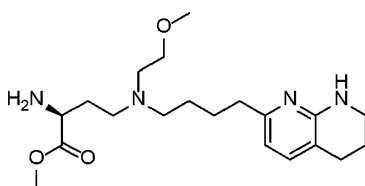
7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 7-(4-etoxi-4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (6,81 g, 19,5 mmol) în THF (50 mL) s-a adăugat LiBH₄ (1,0 M în THF, 19,5 mL, 19,5 mmol) la rt. Amestecul a fost agitat pe parcursul nopții și apoi stins cu NH₄Cl saturată și diluat cu EtOAc. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu H₂O, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate în vid. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil.



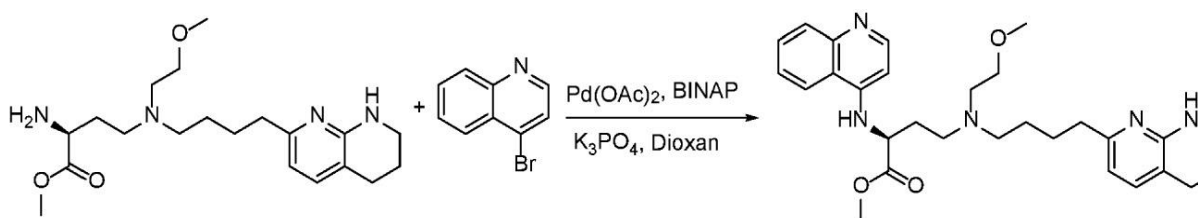
7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil. O soluție de clorură de oxalil (2,57 mL, 29,3 mmol) în CH_2Cl_2 (69 mL) a fost răcită la -78°C timp de 5 minute, moment în care a fost adăugat dimetil sulfoxid (4,2 mL, 58,6 mmol) și amestecul a fost agitat timp de 30 min. A fost adăugată o soluție de 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-2H-1,8-naftiridină-1-carboxilat de terț-butil (6,9 g, 22,6 mmol) în CH_2Cl_2 (10,5 mL) și s-a agitat la -78°C timp de 1 h. La amestecul de reacție s-a adăugat apoi trietilamină (10,5 mL, 75,1 mmol) și s-a agitat timp de 30 min. Reacția a fost stinsă cu apă și extrasă cu CH_2Cl_2 . Stratul organic a fost colectat și uscat pe sulfat de sodiu. Stratul organic a fost concentrat pentru a da 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Exemplul A3

Sinteză de (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino)butanoat de metil



(S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietilamină, apoi Procedura E, Procedura F, și Procedura G pentru a da (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil.

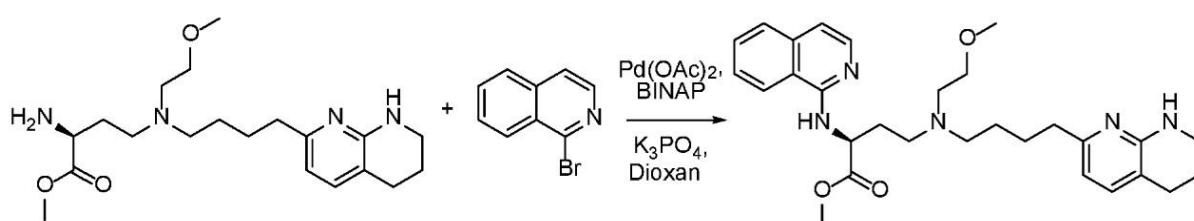


(S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino)butanoat de metil. Un flacon pentru microunde care conține (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (125 mg, 0,3 mmol) a fost încărcat cu 4-bromchinolină (65 mg, 0,3 mmol),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,3 mg, 0,03 mmol), *rac*-BINAP (35 mg, 0,6 mmol), și K_3PO_4 (210 mg, 1,0 mmol) și apoi diluat cu Dioxan (2 mL). Amestecul a fost degazat și apoi sigilat și încălzit la 100°C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt și apoi filtrat și concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino)butanoat de metil.

Exemplul A4

Sinteză de (S)-2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil



(S)-2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil. Un flacon pentru microunde care conține (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (125 mg, 0,3 mmol) a fost încărcat cu 1-bromizochinolină (65 mg, 0,3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,3 mg, 0,03 mmol), *rac*-BINAP (35 mg, 0,6 mmol), și K_3PO_4 (210 mg, 1,0 mmol) și apoi diluat cu Dioxan (2 mL). Amestecul a fost degazat și apoi sigilat și încălzit la 100° C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt și apoi filtrat și concentrat în vid. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil.

În următoarele exemple, compușii fără descrieri sintetice specifice pot fi sintetizați prin proceduri descrise în acest document, pentru exemplificare, analoage cu cele pentru compusul 2, Schema 1; compusul 81, Schema 5; și Compusul 213, Schema 24.

Pentru exemplificare, acidul (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (compusul 597) poate fi preparat prin modificarea ușoară a procedurilor din Schema 1. În etapa 1, 2-(3,5-difluorfenoxi)etan-1-amina poate fi substituită cu ciclopropilamină care poate permite obținerea produsului analog amină. Produsul amină poate suferi

apoi o deprotejare Boc ca în etapa 2, urmată de o aminare reductivă ca în etapa 3 pentru a permite obținerea unui produs analog amină terțiară. Această amină terțiară poate suferi apoi o hidroliză mediată de bază, ca în etapa 4, urmată de deprotejarea carbamatului de benzil în condiții reductive ca în etapa 5 pentru a permite obținerea unui produs aminoacid analog. Acest aminoacid poate fi pus apoi în reacție cu un heterociclu activat adecvat într-o reacție S_NAr , cum ar fi 3-clorpirazin-2-carbonitrilul, pentru a da compusul descris. În mod similar, produsul aminoacid liber analog din etapa 5 poate fi pus în reacție cu un heterociclu activat analog așa cum este descris în etapa 6 și apoi supus fie condițiilor de reducere, așa cum se arată în etapa 7 din Schema 1, fie condițiilor de cuplare încrucișată, așa cum se arată în etapa 2 din Schema 5, pentru a permite obținerea compușilor profetici suplimentari descriși.

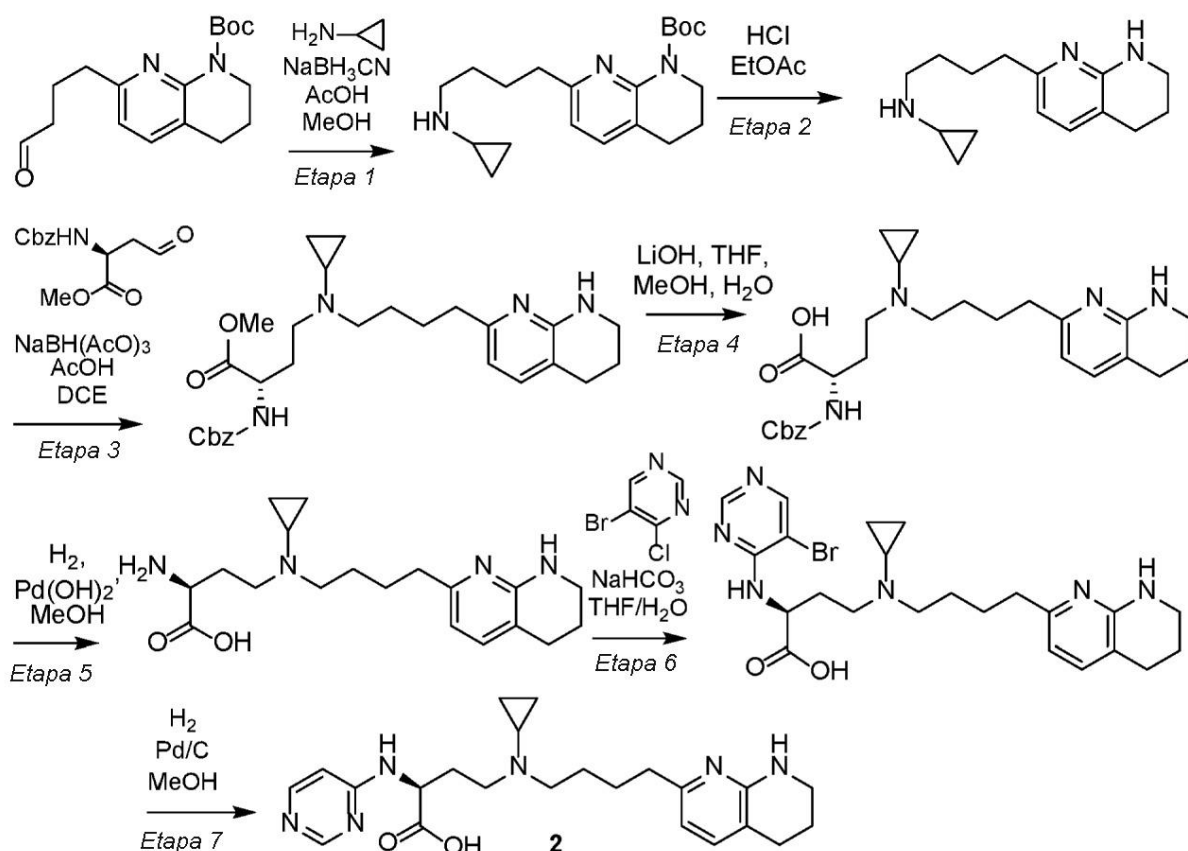
Produsele amină terțiară care iau naștere din etapa 3 din Schema 1, dacă aminele alternative au fost substituite cu ciclopropilamină, pot fi, alternativ, hidrolizate, așa cum este descris în etapa 1 din Schema 24, urmată de t-butilarea produsului acid cu bromură de t-butil în condiții bazice așa cum este prezentat în etapa 2 din Schema 24. Produsul ester de t-butil rezultat poate fi deprotejat în condiții reductive ca în etapa 3 din Schema 24 pentru a permite obținerea unui produs amino ester, care poate suferi apoi cuplare încrucișată catalizată de paladiu cu o halogenură de aril sau heteroaril corespunzătoare ca în etapa 4 din Schema 24 pentru a da un produs ester care poate fi expus la acid pentru a genera un compus final ca în etapa 5 din Schema 24.

Pentru exemplificare, acidul (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic (compusul 624) poate fi preparat prin modificarea ușoară a procedurilor din Schema 1. În etapa 1, 2-(3,5-difluorfenoxi)etan-1-amina poate fi substituită cu ciclopropilamină care va permite obținerea produsului amină analog. Acest produs amină poate suferi apoi o deprotejare Boc ca în etapa 2, urmată de o aminare reductivă ca în etapa 3 pentru a permite obținerea unui produs amină terțiară analog. Produsul amină terțiară poate fi hidrolizat așa cum este descris în etapa 1 din Schema 24, urmată de t-butilarea produsului acid cu bromură de t-butil în condiții bazice, așa cum se arată în etapa 2 din Schema 24. Produsul ester de t-butil rezultat poate fi deprotejat în condiții reductive ca în etapa 3 din Schema 24 pentru a permite obținerea unui produs amino ester, care poate suferi apoi cuplare încrucișată catalizată cu paladiu, substituind 3-brom-1-metil-1H-indazol cu 6-clor-N,N-dimetilpirimidin-4-amină în etapa 4 din Schema 24 pentru a da un produs ester care poate fi expus la acid pentru a genera compusul descris.

Compusul 1: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(difluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu ciclopropilamină, și Procedura H cu 4-clor-6-(difluormetil)pirimidină. LCMS teoretică $m/z = 475,3$. $[M+H]^+$, găsită 475,2.

Compusul 1: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(difluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu ciclopropilamină, și Procedura H cu 4-clor-6-(difluormetil)pirimidină. LCMS teoretică $m/z = 475,3$. $[M+H]^+$, găsită 475,2.

Schema 1, Compusul 2:



Etapa 1: 7-(4-(ciclopropilamino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil. La o soluție de ciclopropanamină (22,8 mL, 328,5 mmol), AcOH (18,8 mL, 328,5 mmol), și NaBH_3CN (4,13 g, 65,7 mmol) în MeOH (100 mL) la 0°C a fost adăugată o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (10,0 g, 32,9 mmol) în MeOH (100 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h. Amestecul a fost diluat cu NaHCO_3 saturat și s-a agitat până când degajarea de gaz a încetat și apoi a fost concentrat *in vid* pentru a elimina substanțele volatile. Stratul apos a fost extras cu EtOAc și extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost

purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică $m/z = 346,3$. $[M+H]^+$, găsită 346,5.

Eta pa 2: ***N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)ciclopropanamină***.

La o soluție de 7-(4-(ciclopropilamino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (2,5 g, 7,24 mmol) în EtOAc (10 mL) s-a adăugat HCl 4 M în EtOAc (1,8 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 12 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS teoretică $m/z = 246,2$. $[M+H]^+$, găsită 246,0.

Eta pa 3: ***(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil***. La un amestec de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (2,59 g, 9,8 mmol) și clorhidrat de N-(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)ciclopropanamină (2,5 g, 8,9 mmol) în DCE (40 mL) s-a adăugat AcOH (761 μ L, 13,3 mmol) la 0°C s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (2,82 g, 13,3 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 h la rt. Amestecul a fost diluat cu NaHCO₃ saturat apos și s-a agitat până când degajarea de gaz a încetat și apoi a fost extras cu CH₂Cl₂. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină și apoi uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică $m/z = 495,3$. $[M+H]^+$, găsită 495,4.

Eta pa 4: ***acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic***. La o soluție de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (4 g, 7,9 mmol) în 1:1:1 THF/MeOH/H₂O (36 mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (664 mg, 15,8 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost apoi ajustat la pH = 6 prin adăugarea cu atenție de 1 N HCl și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică $m/z = 480,3$ $[M]^+$, găsită 480,1.

Eta pa 5: ***acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic***. Un balon care conține acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (4,5 g, 9,4 mmol) a fost încărcat cu Pd(OH)₂/C 20% în greutate (4,5 g) și apoi diluat cu i-PrOH (300 mL) și agitat sub o atmosferă de H₂ la 50 psi timp de 48 h la rt. Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de CELITE® și clătit cu MeOH și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC în fază

inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică $m/z = 347,2$. $[M+H]^+$, găsită 347,2.

Etape 6: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**. La o soluție de trifluoracetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 0,3 mmol) în 4:1 THF/H₂O (3 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clor-pirimidină (69 mg, 0,4 mmol) și NaHCO₃ (137 mg, 1,63 mmol) și apoi s-a agitat la 70°C timp de 2 h și apoi s-a răcit la rt și s-a concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etape 7: **acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic**. Un balon care conține acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (157 mg, 0,3 mmol) a fost încărcat cu Pd/C 20% în greutate (200 mg) și apoi diluat cu MeOH (20 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt sub o atmosferă de H₂ timp de 4 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 425,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄): δ ppm 8,34 (s, 1 H) 7,96 (br s, 1 H) 7,18 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,52 (br s, 1 H) 6,39 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 3,87 - 4,65 (m, 1 H) 3,34 - 3,42 (m, 2 H) 2,76 - 2,96 (m, 2 H) 2,70 (br t, J=6,11 Hz, 4 H) 2,54 (br t, J=7,03 Hz, 2 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H) 1,87 (q, J=5,87 Hz, 3 H) 1,62 (br d, J=4,40 Hz, 4 H) 0,37 - 0,59 (m, 4 H). LCMS teoretică $m/z = 425,3$. $[M+H]^+$, găsită 425,2.

Compusul 3: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic. La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 0,4 mmol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) au fost adăugate 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (75 mg, 0,4 mmol) și NaHCO₃ (112 mg, 1,33 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu sub formă de sare trifluoracetat. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,32 - 8,47 (m, 2 H) 7,51 (br d, J=6,60 Hz, 1 H) 6,56 (br s, 1 H) 4,85 (br s, 1 H) 4,03 (br s, 3 H) 3,29 - 3,63 (m, 6 H) 2,38 - 2,91 (m, 7 H) 1,64 - 1,95 (m, 6 H) 0,90 - 1,09 (m, 4 H). LCMS teoretică $m/z = 479,3$. $[M+H]^+$, găsită 479,2.

Compusul 4: *acid (S)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorpirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 457,3$. $[M+H]^+$, găsită 457,2.

Compusul 5: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 493,1$. $[M+H]^+$, găsită 493,1.

Compusul 6: *acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu ciclopropilamină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 475,3$. $[M+H]^+$, găsită 475,3.

Compusul 7: *acid (S)-2-((7-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 511,3$. $[M+H]^+$, găsită 511,3.

Compusul 8: *acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2,2-difluoretan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 499,3$. $[M+H]^+$, găsită 499,3.

Compusul 9: *acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 3,3-difluorciclobutan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 523,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 10: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 507,3$. $[M+H]^+$, găsită 507,3.

Compusul 11: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în

conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clorpirido[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 494,3$. $[M+H]^+$, găsită 494,3.

Compusul 12: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 13: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-(trifluormetil)chinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-(trifluormetil)chinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 561,3$. $[M+H]^+$, găsită 561,3.

Compusul 14: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)chinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-2-(trifluormetil)chinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 561,3$. $[M+H]^+$, găsită 561,3.

Compusul 15: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-(trifluormetil)chinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-(trifluormetil)chinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 561,3$. $[M+H]^+$, găsită 561,3.

Compusul 16: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 494,3$. $[M+H]^+$, găsită 494,3.

Compusul 17: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clorpirido[3,4-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 494,3$. $[M+H]^+$, găsită 494,3.

Compusul 18: *acid (S)-2-((5-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-5-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 511,3$. $[M+H]^+$, găsită 511,3.

Compusul 19: *acid (S)-2-((6-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 511,3$. $[M+H]^+$, găsită 511,3.

Compusul 20: *acid (S)-2-((8-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 511,3$. $[M+H]^+$, găsită 511,3.

Compusul 21: *acid (S)-2-((6,7-difluorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6,7-difluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 529,3$. $[M+H]^+$, găsită 529,3.

Compusul 22: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-2-metil-6-(trifluormetil)pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 23: *acid (S)-2-((6-(difluormetil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-(difluormetil)pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 493,3$. $[M+H]^+$, găsită 493,3.

Compusul 24: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină,

Procedura H cu 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 511,3$. $[M+H]^+$, găsită 511,3.

Compusul 25: *acid (S)-4-(((S)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-(S)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 507,3$. $[M+H]^+$, găsită 507,4.

Compusul 26: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-metil-2-(trifluormetil)pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 27: *acid (S)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-(metilsulfonil)etan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 541,3$. $[M+H]^+$, găsită 541,3.

Compusul 28: *acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema D utilizând Procedura C cu (2-brometoxi)benzen, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 555,3$. $[M+H]^+$, găsită 555,3.

Compusul 29: *acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 3,3-difluorpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 513,3$. $[M+H]^+$, găsită 513,4.

Compusul 30: *acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-3-fluorpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 495,3$. $[M+H]^+$, găsită 495,3.

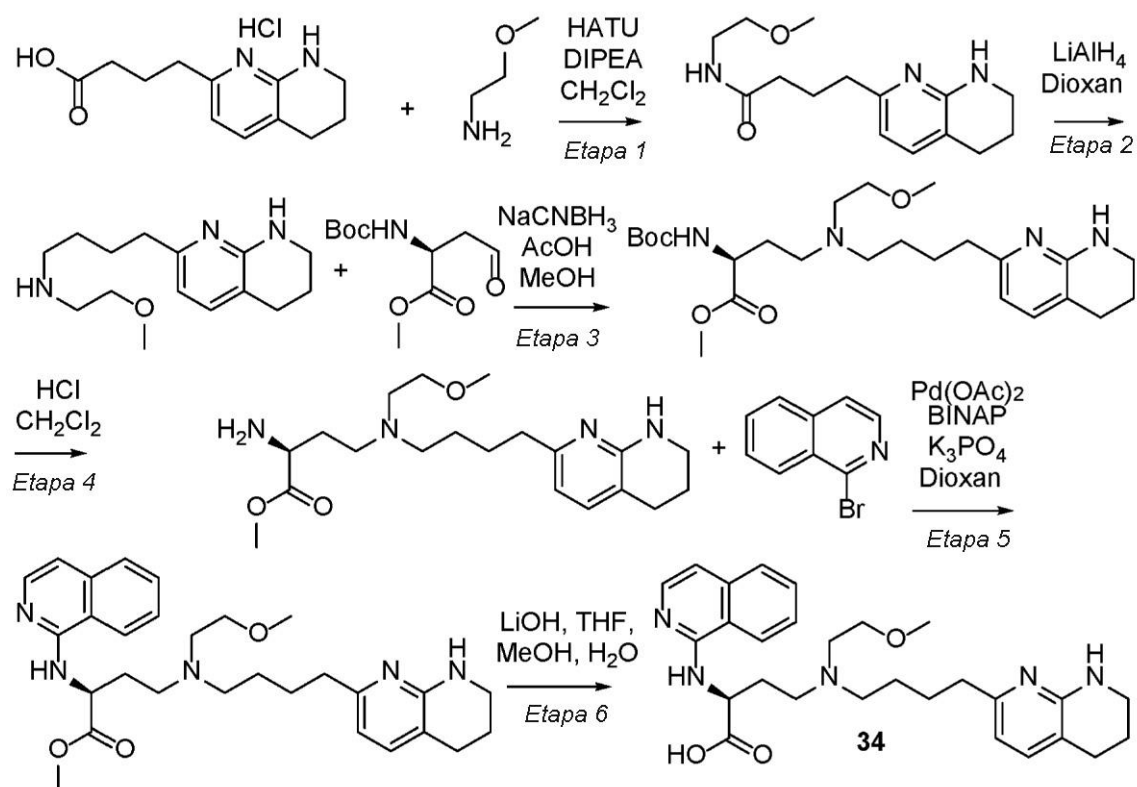
Compusul 31: *acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-

amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 32: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 557,3$. $[M+H]^+$, găsită 557,4.

Compusul 33: *acid (S)-4-(((3,3-difluorciclobutil)metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema D utilizând Procedura C cu 3-(brommetil)-1,1-difluorciclobutan, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 571,3$. $[M+H]^+$, găsită 571,3.

Schema 2, Compusul 34:



Etapa 1: ***N*-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă**. La o soluție de clorhidrat de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanoic (2,6 g, 10,29 mmol) în CH_2Cl_2 (26 mL) au fost adăugate 2-metoxietan-1-amină (1,3 mL, 15,44 mmol), DIPEA (5,4 mL, 30,87 mmol), apoi HATU (5,67 g, 14,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h și apoi concentrat *in vid*.

Reziduul brut rezultat a fost purificat utilizând cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu.

Etapa 2: ***N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină***. La o soluție de N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanamidă (1,1 g, 4,0 mmol) în 1,4-dioxan (11 mL) s-a adăugat 2,0 M în THF (4 mL, 8,0 mmol) și amestecul rezultat a fost refluxat pe parcursul nopții și apoi lăsat să se răcească la rt. Soluția a fost neutralizată cu atenție prin adăugarea cu atenție de H₂O (310 μL), apoi 1 N NaOH (310 μL), apoi suplimentar H₂O (310 μL) și amestecul a fost agitat la rt timp de 30 min și apoi uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 3: ***(S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil***. La o soluție de N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină (927 mg, 3,52 mmol) și (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (895 mg, 3,87 mmol) în MeOH (10 mL) la rt s-a adăugat AcOH (222 μL, 3,87 mmol) apoi NaCNBH₃ (243 mg, 3,87 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt pe parcursul nopții și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a permite obținerea compusului din titlu.

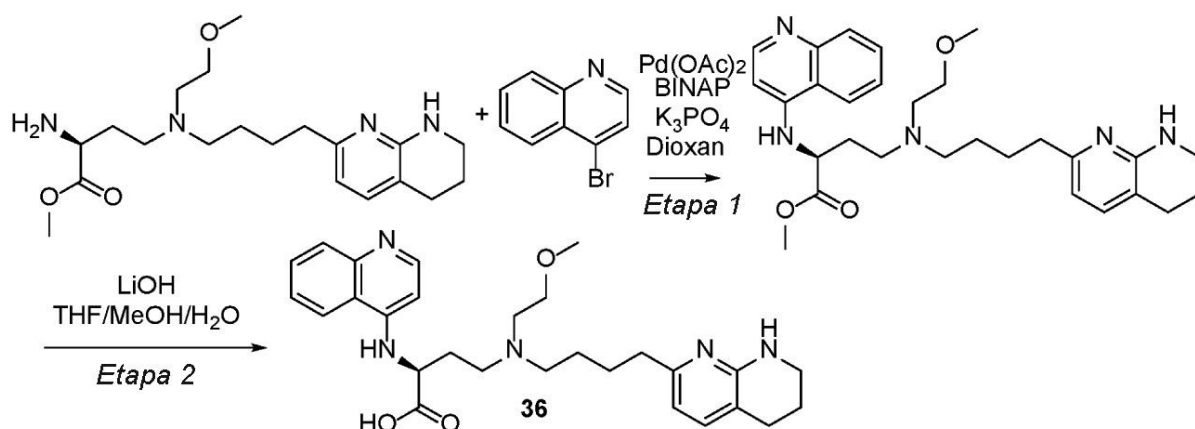
Etapa 4: ***(S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil***. La o soluție de (S)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (700 mg, 1,46 mmol) în CH₂Cl₂ (3 mL) s-a adăugat HCl 4 N în dioxan (5 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 5: ***(S)-2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil***. Un flacon pentru microunde care conține (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil (125 mg, 0,3 mmol) a fost încărcat cu 1-bromizochinolină (65 mg, 0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (6,3 mg, 0,03 mmol), rac-BINAP (35 mg, 0,6 mmol), și K₃PO₄ (210 mg, 1,0 mmol) și apoi diluat cu dioxan (2 mL). Amestecul a fost degazat și apoi sigilat și încălzit la 100°C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la rt și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu.

Etapa 6: **acid (S)-2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**. La o soluție de (S)-2-(izochinolin-1-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil (20 mg, 0,04 mmol) în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O (1,5 mL) s-a adăugat LiOH (5 mg, 0,20 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi neutralizat cu AcOH și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică m/z = 492,3. [M+H]⁺, găsită 492,4.

Compusul 35: acid (S)-4-((2-(difluormetoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-(difluormetoxi)etan-1-amină, Procedura D, Procedura F, Procedura G, Procedura H cu 4-clorochinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 529,3. [M+H]⁺, găsită 529,3.

Schema 3, Compusul 36:



Etapa 1: **(S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino) butanoat de metil**. Un flacon pentru microunde care conține (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil (125 mg, 0,3 mmol) a fost încărcat cu 4-bromchinolină (65 mg, 0,3 mmol), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0,03 mmol), rac-BINAP (35 mg, 0,6 mmol), și K₃PO₄ (210 mg, 1,0 mmol) și apoi diluat cu dioxan (2 mL). Amestecul a fost degazat și apoi sigilat și încălzit la 100°C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino) butanoat de metil.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino)butanoic**. La o soluție de (S)-4-((2-

metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinolin-4-ilamino)butanoat de metil (54 mg, 0,11 mmol) în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O (3 mL) s-a adăugat LiOH (25,5 mg, 1,1 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi neutralizat cu AcOH și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică m/z = 492,3. [M+H]⁺, găsită 492,3.

Compusul 37: *acid (S)-2-((7-clorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4,7-diclorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 527,3. [M+H]⁺, găsită 527,3.

Compusul 38: *acid (S)-2-((8-clorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4,8-diclorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 527,3. [M+H]⁺, găsită 527,3.

Compusul 39: *acid (S)-2-(chinazolin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-(2,2,2-trifluoretoxi)etan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 561,3. [M+H]⁺, găsită 561,3.

Compusul 40: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema D utilizând Procedura C cu 1-(2-brometoxi)-4-fluorbenzen, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 605,3. [M+H]⁺, găsită 605,3.

Compusul 41: *acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metoxichinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 3-fluorpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-metoxichinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 525,3. [M+H]⁺, găsită 525,3.

Compusul 42: *acid (2S)-4-((2-(2,2-difluorciclopropoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema D utilizând Procedura

C cu 2-(2-brometoxi)-1,1-difluorciclopropan, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 587,3$. $[M+H]^+$, găsită 587,3.

Compusul 43: *acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-metoxichinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 3-fluorpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-metoxichinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 44: *acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 509,3$. $[M+H]^+$, găsită 509,3.

Compusul 45: *acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema D utilizând Procedura C cu 1-(2-brometil)-3,5-dimetil-1H-pirazol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 557,3$. $[M+H]^+$, găsită 557,3.

Compusul 46: *acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 539,3$. $[M+H]^+$, găsită 539,3.

Compusul 47: *acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-(3,5-difluorfenoxi)acetic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 591,3$. $[M+H]^+$, găsită 591,3.

Compusul 48: *acid (S)-2-((8-clorchinazolin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-(piridin-2-iloxi)acetic, Procedura H cu 4,8-diclorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 590,3$. $[M+H]^+$, găsită 590,3.

Compusul 49: *acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în

conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-(piridin-2-iloxi)acetic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 556,3$. $[M+H]^+$, găsită 556,3.

Compusul 50: *acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-(2,2-difluoretoxi)acetic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 543,3$. $[M+H]^+$, găsită 543,3.

Compusul 51: *acid (S)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-(2,2,2-trifluoretoxi)etan-1-amină, Procedura G, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 562,3$. $[M+H]^+$, găsită 562,3.

Compusul 52: *acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 570,3$. $[M+H]^+$, găsită 570,3.

Compusul 53: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 602,3$. $[M+H]^+$, găsită 602,3.

Compusul 54: *acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 571,3$. $[M+H]^+$, găsită 571,3.

Compusul 55: *acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-etoxietan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 507,3$. $[M+H]^+$, găsită 507,3.

Compusul 56: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-*

il)butil)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 602,3$. $[M+H]^+$, găsită 602,3.

Compusul 57: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 571,3$. $[M+H]^+$, găsită 571,3.

Compusul 58: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 574,3$. $[M+H]^+$, 574,3.

Compusul 59: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 570,3$. $[M+H]^+$, găsită 570,3.

Compusul 60: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 575,3$, $[M+H]^+$, găsită 575,3.

Compusul 61: acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid 2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)acetic, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 606,3$. $[M+H]^+$, găsită 606,3.

Compusul 62: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid (R)-2-metoxipropanoic, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 507,3$. $[M+H]^+$, găsită 507,3.

Compusul 63: *acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu N-(2-aminoetil)acetamidă, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 520,3$. $[M+H]^+$, găsită 520,3.

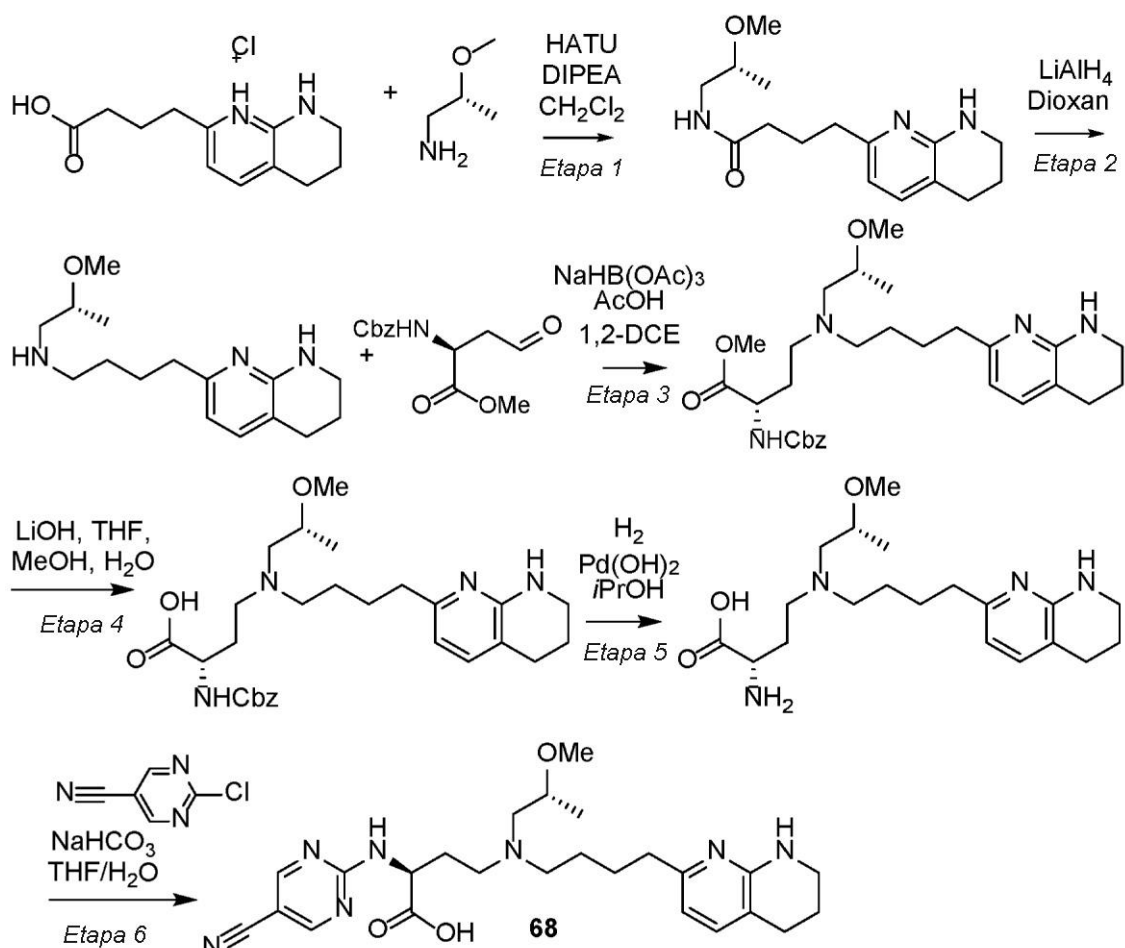
Compusul 64: *acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 2-amino-N,N-dimetilacetamidă, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 520,3$. $[M+H]^+$, găsită 520,3.

Compusul 65: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid (R)-2-metoxipropanoic, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 539,3$. $[M+H]^+$, găsită 539,3.

Compusul 66: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema C utilizând Procedura B cu acid (R)-2-metoxipropanoic, Procedura H cu 4-clor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 521,3$. $[M+H]^+$, găsită 521,3.

Compusul 67: *acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 3-clorpirazină-2-carbonitril și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 468,3$. $[M+H]^+$, găsită 468,3.

Schema 4, Compusul 68:



Etapa 1: **(R)-N-(2-metoxipropil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă.** La o soluție de clorhidrat de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanoic (2,6 g, 10,29 mmol) în CH₂Cl₂ (26 mL) au fost adăugate (R)-2-metoxipropan-1-amină (1,38 g, 15,44 mmol), DIPEA (5,4 mL, 30,87 mmol), apoi HATU (5,67 g, 14,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat utilizând cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu.

Etapa 2: **(R)-N-(2-metoxipropil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină.** La o soluție de (R)-N-(2-metoxipropil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă (1,2 g, 4,0 mmol) în 1,4-dioxan (11 mL) s-a adăugat 2,0 M în THF (4 mL, 8,0 mmol) și amestecul rezultat a fost refluxat pe parcursul nopții și apoi lăsat să se răcească la rt. Soluția a fost neutralizată cu atenție prin adăugarea cu atenție de H₂O (310 μL), apoi NaOH 1 N (310 μL), apoi H₂O suplimentară (310 μL) și amestecul a fost agitat la rt timp de 30 min și apoi uscat pe MgSO₄, filtrat, și concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 3: **(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil**: La un amestec de (R)-N-(2-metoxipropil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină (10 g, 36,05 mmol) și (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (10,52 g, 39,65 mmol) în 1,2-DCE (100 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (3,09 mL, 54,07 mmol) apoi s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (11,46 g, 54,07 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul rezultat a fost diluat cu MeOH și apoi a fost concentrat *in vacuo*. Reziduul a fost preluat înapoi în CH₂Cl₂ și NaHCO₃ saturat apos și apoi straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu CH₂Cl₂. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 527,5 (M+H)⁺.

Etapa 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**. La un amestec de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil (6 g, 11,39 mmol) în 1:1:1 THF/MeOH/H₂O (60 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (956 mg, 22,78 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de AcOH și apoi concentrat *in vacuo* pentru a da compusul din titlu ca sare acetat care a fost utilizată fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 513,2 (M+H)⁺.

Etapa 5: **acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de acetat de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (8 g, 13,97 mmol) în i-PrOH (50 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (1,96 g) și suspensia rezultată a fost evacuată și reumplută cu H₂ de mai multe ori. Amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ la rt timp de 2 h și apoi amestecul a fost filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu ca sare acetat care a fost utilizată fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 379,2 (M+H)⁺.

Etapa 6: **acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**. La o soluție de acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μmol) în 4:1 THF/ H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ solid (57 mg, 684 μmol) urmat de 2-clorpirimidină-5-carbonitril (33 mg, 239

μmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 482,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,48 - 8,64 (m, 2 H) 7,21 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,42 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,41 (dd, $J=6,62, 4,85$ Hz, 1 H) 3,71 (ddd, $J=9,26, 6,06, 3,20$ Hz, 1 H) 3,36 - 3,41 (m, 2 H) 3,32 - 3,34 (m, 1 H) 3,33 (s, 2 H) 3,26 (br dd, $J=13,78, 6,73$ Hz, 1 H) 3,02 - 3,12 (m, 2 H) 2,87 - 3,01 (m, 3 H) 2,71 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 2,59 (br t, $J=7,06$ Hz, 2 H) 2,22 - 2,32 (m, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 1,88 (dt, $J=11,52, 6,04$ Hz, 2 H) 1,72 (br s, 4 H) 1,17 (d, $J=6,17$ Hz, 3 H).

Compusul 69: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ solid (38 mg, 456 μmol) urmat de 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (44 mg, 239,42 μmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 525,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,72 - 10,42 (m, 1 H) 8,65 (s, 2 H) 8,05 - 8,33 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,62 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 3,88 (ddd, $J=8,99, 6,11, 3,12$ Hz, 1 H) 3,45 (t, $J=5,56$ Hz, 2 H) 3,24 - 3,38 (m, 4 H) 3,06 - 3,23 (m, 5 H) 2,69 - 2,80 (m, 4 H) 2,23 - 2,43 (m, 3 H) 1,81 - 1,90 (m, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 4 H) 1,14 (d, $J=6,24$ Hz, 3 H).

Compusul 70: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ solid (57 mg, 684 μmol) urmat de 5-brom-2-clor-pirimidină (46 mg, 239 μmol). Amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 535,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,47 - 8,55 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 4,70 (dt, $J=8,49, 4,35$ Hz, 1 H) 3,82 (br s, 1 H) 3,49 - 3,53 (m, 2 H) 3,37 (d, $J=12,13$ Hz, 4 H)

3,13 - 3,29 (m, 4 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,41 - 2,51 (m, 2 H) 2,30 (br d, $J=10,80$ Hz, 1 H) 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 1,79 (br s, 4 H) 1,21 (t, $J=5,29$ Hz, 3 H).

Compusul 71: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 342 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (86 mg, 1,03 mmol) urmat de 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (56 mg, 359 μ mol). Amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 497,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,34 (br s, 1 H) 9,83 - 10,11 (m, 1 H) 8,93 (br s, 1 H) 8,54 (br s, 1 H) 8,11 (br s, 1 H) 7,60 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,63 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 4,93 (br s, 1 H) 3,88 (br s, 1 H) 3,42 (br s, 2 H) 3,26 - 3,39 (m, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,17 (br s, 4 H) 2,72 (br d, $J=5,95$ Hz, 4 H) 2,42 (br s, 2 H) 1,64 - 1,86 (m, 6 H) 1,11 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

Compusul 72: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (57 mg, 684 μ mol) urmat de 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (44 mg, 239 μ mol). Amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 525,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,27 (br d, $J=5,51$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J=6,39$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,86 (br s, 1 H) 3,82 (br d, $J=5,95$ Hz, 1 H) 3,42 - 3,55 (m, 3 H) 3,37 (d, $J=8,38$ Hz, 4 H) 3,12 - 3,30 (m, 4 H) 2,72 - 2,86 (m, 4 H) 2,48 (dt, $J=11,85, 5,87$ Hz, 1 H) 2,26 - 2,39 (m, 1 H) 1,95 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,73 - 1,90 (m, 4 H) 1,22 (dd, $J=6,06, 1,87$ Hz, 3 H).

Compusul 73: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 342 μ mol), 4-clor-2-fenilpirimidină (65 mg, 342 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (179 μ L, 1,03 mmol) și amestecul rezultat a fost

agitat la 100°C timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a permite obținerea compusului din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24 (br d, J =5,95 Hz, 2 H) 8,11 (br s, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,16 (br d, J =5,51 Hz, 1 H) 6,49 (br s, 1 H) 6,38 (d, J =7,50 Hz, 1 H) 4,65 (br s, 1 H) 3,68 (br d, J =5,95 Hz, 1 H) 3,36 (br s, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 5 H) 2,82 - 3,18 (m, 5 H) 2,52 - 2,69 (m, 4 H) 2,35 (br s, 1 H) 2,13 - 2,21 (m, 1 H) 1,62 - 1,86 (m, 6 H) 1,14 (d, J =6,17 Hz, 3 H).

Compusul 74: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) a fost adăugat NaHCO₃ (57 mg, 684 μmol) urmat de 4-clor-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidină (40 mg, 239 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 511,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,60 (br d, J =16,54 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 7,59 (d, J =7,50 Hz, 1 H) 6,66 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 5,07 (br dd, J =8,05, 5,62 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,87 (br s, 1 H) 3,59 (br d, J =16,76 Hz, 1 H) 3,43 - 3,53 (m, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 3,33 - 3,36 (m, 1 H) 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 2,77 - 2,85 (m, 4 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 1,78 - 1,98 (m, 6 H) 1,23 (d, J =5,95 Hz, 3 H).

Compusul 75: acid (S)-4-((2-hidroxietyl)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-aminoetan-1-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 479,3. [M+H]⁺, găsită 479,3.

Compusul 76: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μmol) în i-PrOH (2 mL) au fost adăugate DPIEA (199 μL, 1,14 mmol) și 3clorpirazin-2-carbonitril (35 mg, 250,82 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z =

482,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,23 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J*=2,32 Hz, 1 H) 7,15 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 4,40 (t, *J*=5,50 Hz, 1 H) 3,63 - 3,73 (m, 1 H) 3,35 - 3,39 (m, 2 H) 3,31 - 3,32 (m, 3 H) 3,12 - 3,22 (m, 1 H) 2,81 - 3,03 (m, 5 H) 2,69 (t, *J*=6,17 Hz, 2 H) 2,51 - 2,60 (m, 2 H) 2,26 (dq, *J*=14,35, 6,99 Hz, 1 H) 2,06 - 2,16 (m, 1 H) 1,86 (q, *J*=5,90 Hz, 2 H) 1,67 (br s, 4 H) 1,15 (d, *J*=5,99 Hz, 3 H).

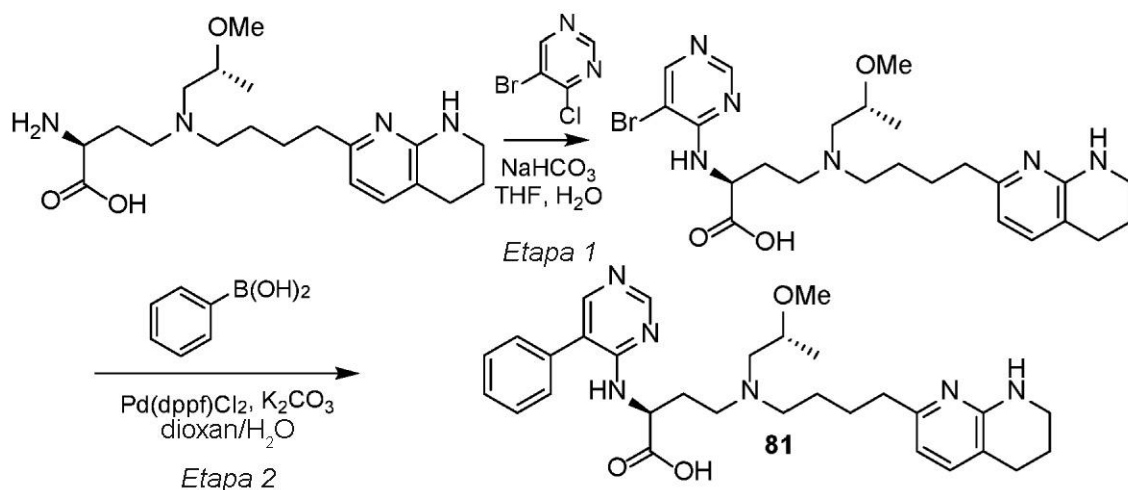
Compusul 77: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 228 μmol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (119 μL, 684 μmol) urmată de 4-clor-6-pirazol-1-il-pirimidină (45 mg, 251 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 523,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,51 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,16 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 7,00 (br s, 1 H) 6,52 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H) 6,39 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 4,49 (br s, 1 H) 3,75 (br s, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 6 H) 3,00 - 3,15 (m, 3 H) 2,86 - 2,98 (m, 2 H) 2,67 (br t, *J*=6,17 Hz, 2 H) 2,56-2,62 (m, 2 H) 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 2,11 (br dd, *J*=14,44, 5,40 Hz, 1 H) 1,85 (q, *J*=5,95 Hz, 2 H) 1,72 (br d, *J*=3,75 Hz, 4 H) 1,18 (d, *J*=5,95 Hz, 3 H).

Compusul 78: acid (S)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 342 μmol), 2-clor-5-fluorpirimidină (50 mg, 376 μmol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (179 μL, 1,03 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 475,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,33 (s, 2 H) 7,60 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 6,61 - 6,67 (m, 1 H) 4,57 - 4,66 (m, 1 H) 3,74 - 3,87 (m, 1 H) 3,48 - 3,53 (m, 2 H) 3,39 - 3,48 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 4 H) 3,12 - 3,29 (m, 4 H) 2,80 (dt, *J*=17,81, 6,64 Hz, 4 H) 2,37 - 2,50 (m, 1 H) 2,25 (br dd, *J*=9,04, 3,53 Hz, 1 H) 1,95 (dt, *J*=11,91, 5,95 Hz, 2 H) 1,79 (br d, *J*=5,73 Hz, 4 H) 1,21 (t, *J*=6,28 Hz, 3 H).

Compusul 79: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La acetat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 241 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (57 mg, 684 μ mol) urmat de 7-clor-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (45 mg, 289 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 497,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,18 - 8,48 (m, 2 H) 7,60 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,59 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 4,87 (br s, 1 H) 3,73 (br s, 1 H) 3,41 (br s, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 1 H) 3,19 - 3,24 (m, 3 H) 3,02 - 3,19 (m, 5 H) 2,63 - 2,77 (m, 4 H) 2,33 (br s, 1 H) 2,20 (br d, J=10,15 Hz, 1 H) 1,59 - 1,87 (m, 6 H) 1,10 (br d, J=5,87 Hz, 3 H).

Compusul 80: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 241 μ mol) și 4-clor-6-fenil-pirimidină (51 mg, 265 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (61 mg, 723 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 3 H) 7,15 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,93 - 7,05 (m, 1 H) 6,39 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,47 (br s, 1 H) 3,75 (br s, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 6 H) 2,84 - 3,21 (m, 5 H) 2,66 (t, J=6,17 Hz, 2 H) 2,56 - 2,62 (m, 2 H) 2,24 - 2,35 (m, 1 H) 2,05-2,17 (m, 1 H) 1,84 (q, J=5,90 Hz, 2 H) 1,72 (br s, 4 H) 1,18 (d, J=6,17 Hz, 3 H).

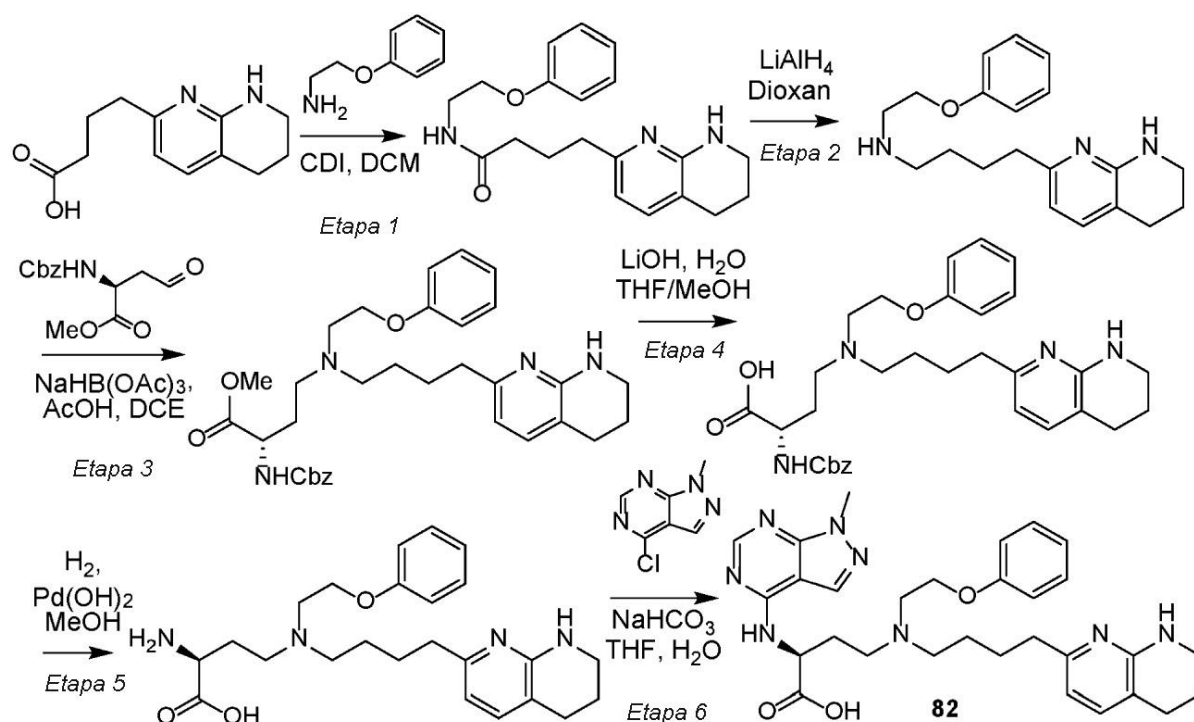
Schema 5, Compusul 81:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 241 μ mol) și 5-brom-4-clorpirimidină (51 mg, 265 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (101 mg, 1,20 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi ajustat la pH = 6 cu HCl 1 M apos și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 535,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic:** Un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (30 mg, 56 μ mol), acid fenilboronic (8 mg, 67 μ mol), Pd(dppf)Cl₂ (4 mg, 6 μ mol), și K₂CO₃ (15 mg, 112 μ mol) a fost diluat în 4:1 dioxan/H₂O (1,25 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h. Amestecul a fost răcit la rt și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a permite obținerea compusului din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,86 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,53 - 7,66 (m, 6 H) 6,66 (br d, J=6,84 Hz, 1 H) 5,11 (br s, 1 H) 3,84 (br s, 1 H) 3,48 - 3,54 (m, 2 H) 3,46 (br s, 1 H) 3,34 - 3,39 (m, 3 H) 3,08 - 3,29 (m, 4 H) 2,74 - 2,86 (m, 5 H) 2,56 (br s, 1 H) 2,37 (br s, 1 H) 1,76 - 2,00 (m, 6 H) 1,21 (br d, J=5,29 Hz, 3 H).

Schema 6, Compusul 82:



Etapa 1: *N*-(2-fenoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă: La un amestec de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanoic (5 g, 15,89 mmol) în DCM (70 mL) s-a adăugat CDI (2,83 g, 17,48 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h, moment în care a fost adăugată 2-fenoxietanamină (2,40 g, 17,48 mmol) și s-a agitat pentru timp suplimentar de 1 h la rt. Amestecul a fost diluat cu H₂O și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 339,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: *N*-(2-fenoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină: La un amestec de LiAlH₄ (1,21 g, 31,79 mmol) în 1,4-dioxan (50 mL) la rt a fost adăugată *N*-(2-fenoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanamidă (5 g, 14,45 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 30 min și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost neutralizat cu atenție prin adăugarea prin picurare de H₂O (1,2 mL), apoi NaOH 1 M apos (1,2 mL), și apoi H₂O (3,6 mL) din nou, urmată de uscare pe MgSO₄. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 326,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: *(S)*-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil: La un amestec de *N*-(2-fenoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (5 g, 14,45 mmol) și metil 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-aminobutanoat (2,40 g, 17,48 mmol) în MeOH (100 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (1,2 g, 11,1 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h, moment în care a fost adăugată H₂O (10 mL) și amestecul a fost agitat pentru timp suplimentar de 1 h la rt. Amestecul a fost diluat cu H₂O și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 474,2 (M+H)⁺.

(2-fenoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină (5 g, 12,84 mmol) și 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (3,75 g, 14,12 mmol) în DCE (75 mL) la 0°C s-au adăugat AcOH (1,10 mL, 19,26 mmol) și NaBH(OAc)₃ (4,08 g, 19,26 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 3 h la rt. Amestecul a fost diluat cu MeOH (50 mL) și amestecul a fost concentrat *in vid*. Produsul brut a fost preluat în DCM și a fost adăugat NaHCO₃ saturat apos. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 575,1 (M+H)⁺.

Etapă 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil (1 g, 1,74 mmol) în 1:1:1 THF/MeOH/H₂O (9 mL) s-a adăugat LiOH•H₂O (146 mg, 3,48 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 40 min. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de AcOH și apoi a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 561,1 (M+H)⁺.

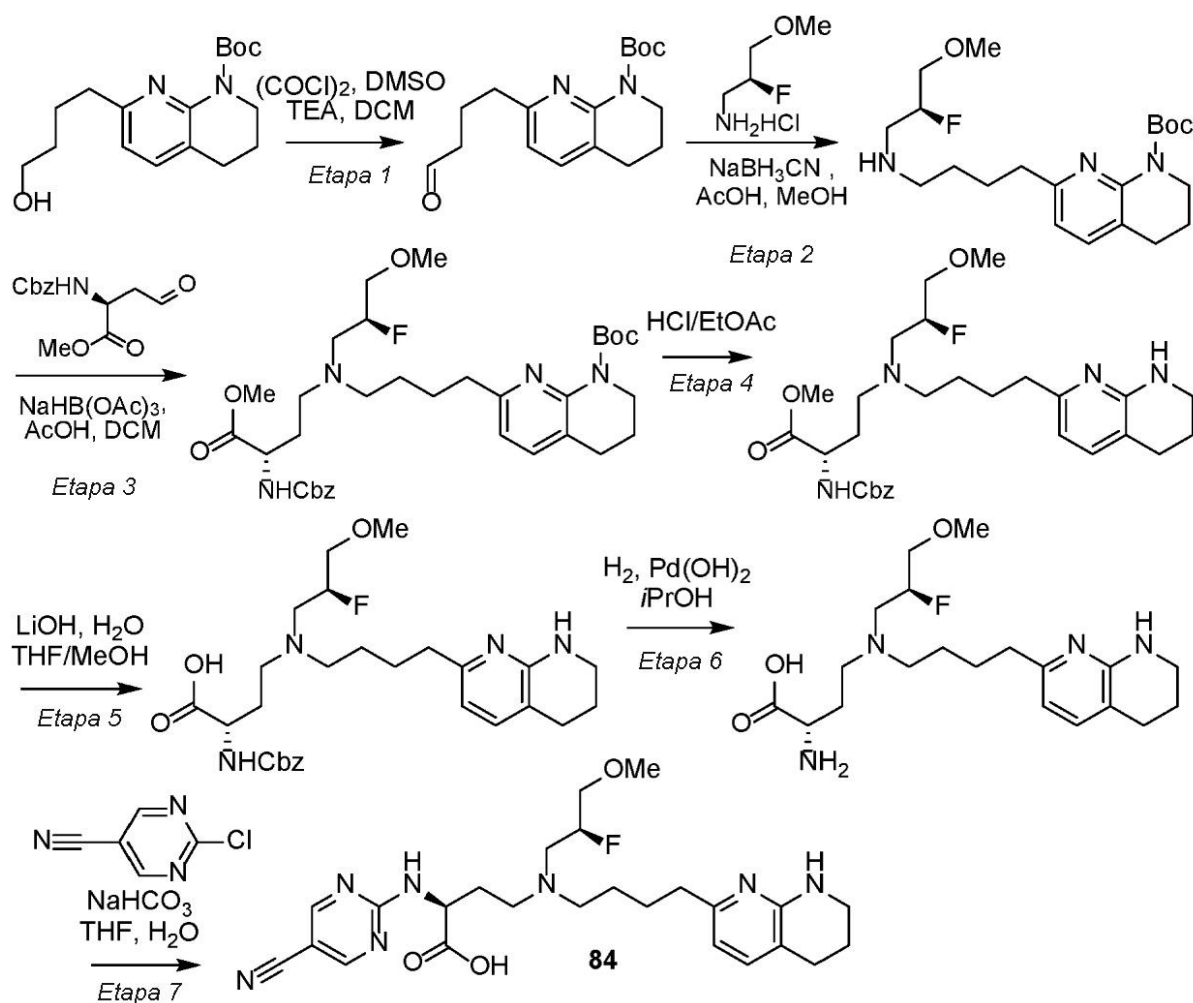
Etapă 5: **acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (3,78 g, 6,74 mmol) în MeOH (300 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (2,9 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 2 h la rt. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 427,2 (M+H)⁺.

Etapă 6: **acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**. La o soluție de 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (43 mg, 258 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μmol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 559,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,37 (br s, 1 H) 10,79-11,21 (m, 1 H) 9,88 - 10,34

(m, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,14 (br s, 1 H) 7,58 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 6,87 - 7,03 (m, 3 H) 6,62 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 5,01 (br s, 1 H) 4,37-4,51 (m, 2 H) 3,96 (s, 3 H) 3,34 - 3,72 (m, 5 H) 3,26 (br s, 2 H) 2,71 (br t, J=6,14 Hz, 4 H) 2,50 (br s, 3 H) 1,64 - 1,94 (m, 5 H).

Compusul 83: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 5-brom-2-fluorpirimidină (46 mg, 258 μ mol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 583,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,16 (s, 2 H) 7,29 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 6,90 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=7,89 Hz, 2 H) 6,46 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 4,32 (t, J=6,14 Hz, 1 H) 4,18 (t, J=5,26 Hz, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 3,05 - 3,27 (m, 4 H) 2,94 (br s, 2 H) 2,59 - 2,75 (m, 4 H) 2,05 - 2,27 (m, 2 H) 1,69 - 1,93 (m, 6 H).

Schema 7, Compusul 84:



Etapa 1: 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil: La un amestec de clorură de oxalil (16,00 g, 126,04 mmol) în DCM (200 mL) s-a adăugat DMSO (15,15 g, 193,91 mmol) la -78°C și amestecul rezultat a fost agitat la -78°C timp de 30 min, moment în care a fost adăugată o soluție de 7-(4-hidroxibutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (29,71 g, 96,95 mmol) în DCM (100 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la -78°C timp de 1 h și apoi a fost adăugată trietilamină (67,5 mL, 484,77 mmol) și amestecul a fost agitat la -78°C timp de alte 30 min și apoi încălzit lent la -40°C și apoi diluat cu H₂O și lăsat să se încălzească la rt. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 2: (S)-7-(4-((2-fluor-3-metoxipropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil. La o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (15 g, 49,28 mmol) în MeOH (50 mL) au fost adăugate clorhidrat de (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină (10,61 g, 73,92 mmol),

AcOH (2,82 mL, 49,28 mmol), și NaBH₃CN (6,19 g, 98,56 mmol) la 0°C și s-a agitat la rt timp de 12 h. Amestecul rezultat a fost concentrat *in vid* și apoi diluat cu NaHCO₃ saturat apos și extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 396,2 (M+H)⁺.

Etapă 3: **7-(4-(((S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)((S)-2-fluor-3-metoxipropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil:** La un amestec de (S)-7-(4-((2-fluor-3-metoxipropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (2,00 g, 6,77 mmol) și (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (1,98 g, 7,45 mmol) în DCE (20 mL) s-au adăugat AcOH (581 μL, 10,16 mmol) și NaBH(OAc)₃ (2,15 g, 10,16 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost diluat cu MeOH și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost diluat cu DCM și NaHCO₃ saturat apos și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 645,5 (M+H)⁺.

Etapă 4: **(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil:** 7-(4-(((S)-3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)((S)-2-fluor-3-metoxipropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (1,8 g, 2,79 mmol) a fost preluat în HCl 4 M în EtOAc (20 mL) și amestecul a fost agitat la rt timp de 15 h și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 545,4 (M+H)⁺.

Etapă 5: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de clorhidrat de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de metil (500 mg, 860 μmol), în 1:1:1 THF/H₂O/MeOH (3 mL) s-a adăugat LiOH•H₂O (72 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi diluat cu MeOH și ajustat la pH = 6 prin adăugare de AcOH și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 531,4 (M+H)⁺.

Etapa 6: **acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de acetat de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (1 g, 1,69 mmol) în i-PrOH (10 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (238 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 2 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 397,2 (M+H)⁺.

Etapa 7: **acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 277 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (70 mg, 831 μmol), și apoi 2-clorpirimidină-5-carbonitril (43 mg, 305 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 500,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,56 (br s, 1 H) 8,45 (br s, 1 H) 7,42 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,52 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,75 (br d, J=3,31 Hz, 1 H) 4,51 (t, J=5,84 Hz, 1 H) 3,57 (d, J=3,97 Hz, 1 H) 3,49 - 3,53 (m, 1 H) 3,37 - 3,46 (m, 2 H) 3,33 - 3,37 (m, 3 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 2,65 - 2,83 (m, 8 H) 2,15 - 2,24 (m, 1 H) 2,04 - 2,14 (m, 1 H) 1,87 - 1,94 (m, 2 H) 1,81 (br dd, J=13,78, 6,73 Hz, 2 H) 1,58 - 1,69 (m, 2 H).

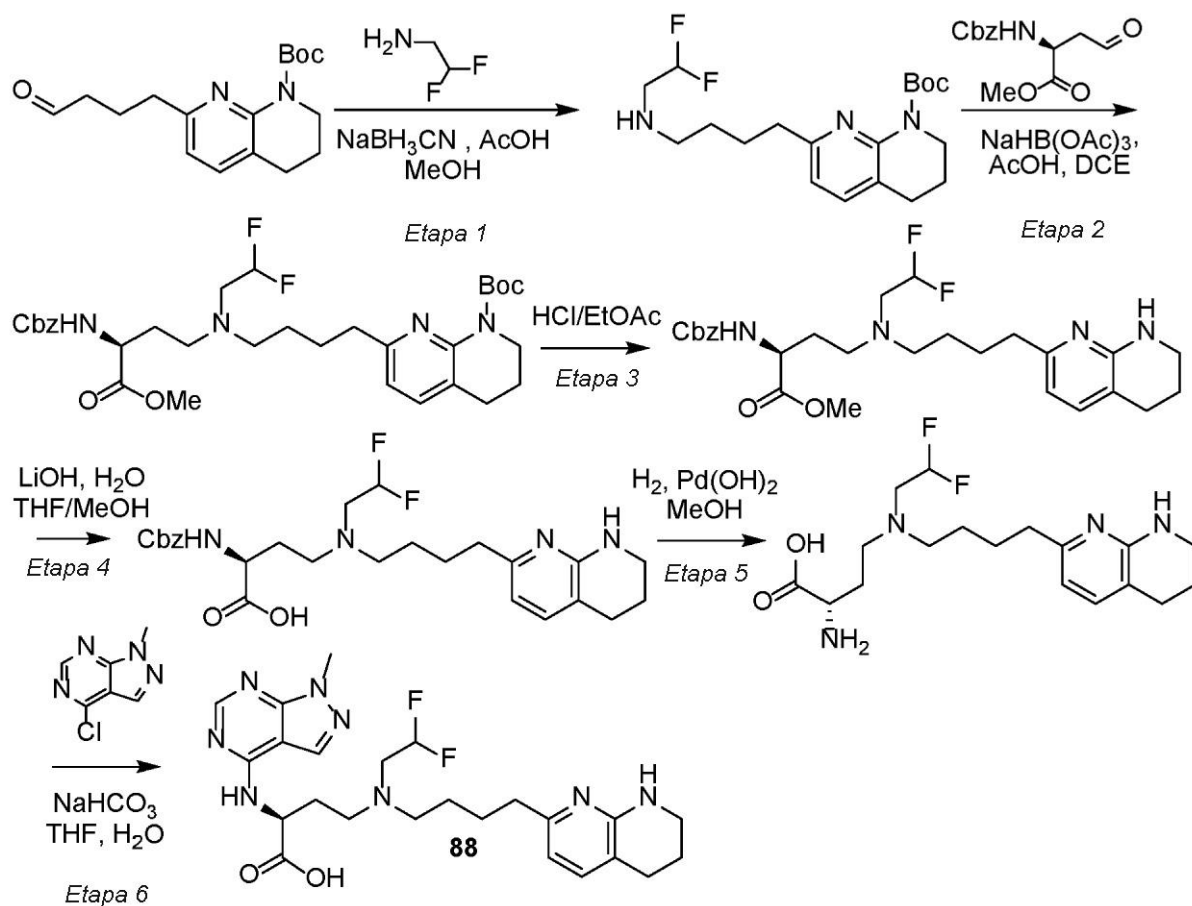
Compusul 85: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 252 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (64 mg, 757 μmol) și apoi 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (51 mg, 277 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 543,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,64 (s, 2 H) 7,59 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,10 - 5,28 (m, 1 H) 4,79 (br s, 1 H) 3,54 - 3,74 (m, 4 H) 3,42 - 3,54 (m, 4 H) 3,40 (s, 3 H)

3,33 - 3,39 (m, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 4 H) 2,43 - 2,57 (m, 1 H) 2,35 (br s, 1 H) 1,74 - 2,00 (m, 6 H).

Compusul 86: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μ mol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) s-au adăugat NaHCO₃ (58 mg, 693 μ mol) și 5-brom-2-fluorpirimidină (49 mg, 277 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 553,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24 (s, 2 H) 7,40 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,52 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,77 (br d, J=3,53 Hz, 1 H) 4,36 (t, J=6,17 Hz, 1 H) 3,58 (d, J=4,41 Hz, 1 H) 3,52 (d, J=4,19 Hz, 1 H) 3,35 - 3,44 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,83 - 2,95 (m, 4 H) 2,66 - 2,76 (m, 6 H) 2,05 - 2,18 (m, 2 H) 1,84 - 1,91 (m, 3 H) 1,75 - 1,83 (m, 1 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H).

Compusul 87: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (58 mg, 693 μ mol) și 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (46 mg, 254 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 hr și apoi răcit la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 543,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,06 (br d, J=5,26 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,66 (br d, J=5,62 Hz, 1 H) 6,51 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,71 - 4,78 (m, 1 H) 4,68 (br s, 1 H) 3,46 - 3,61 (m, 2 H) 3,36 - 3,44 (m, 2 H) 3,31 (s, 3 H) 2,95 (br d, J=4,89 Hz, 2 H) 2,54-2,85 (m, 8 H) 2,23 (br s, 1 H) 2,06 (br d, J=4,52 Hz, 1 H) 1,73 - 1,94 (m, 4 H) 1,51 - 1,73 (m, 2 H).

Schema 8, Compusul 88:



Etapa 1: 7-(4-((2,2-difluoretil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat tert-butil: La un amestec de 2,2-difluoretanamină (3,99 g, 49,28 mmol, 1,5 echiv.) în MeOH (80 mL) s-au adăugat AcOH (1,88 mL, 32,85 mmol), NaBH₃CN (4,13 g, 65,71 mmol), și apoi o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de tert-butil (10 g, 32,85 mmol) în MeOH (30 mL) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat at rt timp de 3 h și apoi diluat cu NaHCO₃ saturat apos și concentrat *in vid* pentru a elimina substanțele volatile. Faza apoasă rămasă a fost extrasă cu EtOAc și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 370,2.

Etapa 2: 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil) (2,2-difluoretil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-tert-butil: La un amestec de 7-(4-((2,2-difluoretil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de tert-butil (5,7 g, 15,43 mmol) și 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (4,50 g, 16,97 mmol) în DCE (60 mL) s-au adăugat AcOH (1,32 mL, 23,14 mmol), NaBH(OAc)₃ (4,90 g, 23,14 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost diluat cu NaHCO₃ saturat apos și DCM

și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 619,2.

Etapa 3: **2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil:** 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(2,2-difluoretil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil (3 g, 4,85 mmol) a fost diluat în HCl 4 M în EtOAc (5 mL) și s-a agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 519,2.

Etapa 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de clorhidrat de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil (2,7 g, 4,86 mmol) în 1:1:1 THF/H₂O/MeOH (25 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (408 mg, 9,73 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 505,3.

Etapa 5: **acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (2,9 g, 5,75 mmol) în MeOH (20 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (1,29 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 2 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 371,4.

Etapa 6: **acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4]pirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (110 mg, 297 μmol) și 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (55 mg, 327 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (50 mg, 594 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 503,3. ¹H RMN

(400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,63 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 7,59 (br d, $J=6,61$ Hz, 1 H) 6,37 - 6,71 (m, 2 H) 5,10 (br s, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,86 (br t, $J=14,22$ Hz, 2 H) 3,55 - 3,76 (m, 2 H) 3,36 - 3,54 (m, 4 H) 2,82 (br d, $J=5,95$ Hz, 4 H) 2,54 - 2,75 (m, 2 H) 1,76 - 2,00 (m, 6 H).

Compusul 89: acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (47 mg, 258 μ mol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 573,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,57 (s, 2 H) 7,58 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 7,30 (br t, $J=7,15$ Hz, 2 H) 6,93 - 7,05 (m, 3 H) 6,63 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,79 (dd, $J=8,38, 5,07$ Hz, 1 H) 4,38 (br s, 2 H) 3,63-3,78 (m, 2 H) 3,46 (br s, 3 H) 3,42 - 3,60 (m, 1 H) 3,37 (br d, $J=8,80$ Hz, 2 H) 2,74 - 2,85 (m, 4 H) 2,51 - 2,62 (m, 1 H) 2,37 (br s, 1 H) 1,75 - 1,99 (m, 6 H).

Compusul 90: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (40 mg, 258 μ mol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 545,0 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,78 (br d, $J=19,07$ Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,25 (br t, $J=7,89$ Hz, 2 H) 6,90 - 7,02 (m, 3 H) 6,64 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,29 (br s, 1 H) 4,40 (br d, $J=5,01$ Hz, 2 H) 3,73 (br s, 2 H) 3,48 - 3,68 (m, 4 H) 3,42 (br t, $J=7,76$ Hz, 2 H) 2,75 - 2,85 (m, 4 H) 2,71 (br s, 1 H) 2,54 (br s, 1 H) 1,88 - 2,03 (m, 4 H) 1,71 - 1,87 (m, 2 H).

Compusul 91: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 216 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (188 μ L, 1,08 mmol) și apoi 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (43 mg, 238

μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 571,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,46 (d, J=2,44 Hz, 1 H) 8,23 (br s, 1 H) 7,72 (d, J=0,98 Hz, 1 H) 7,24 (br s, 1 H) 7,12 (dd, J=8,56, 7,46 Hz, 2 H) 6,78 - 6,89 (m, 4 H) 6,51 (dd, J=2,57, 1,71 Hz, 1 H) 6,46 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 3,08 - 3,29 (m, 7 H) 2,54 - 2,74 (m, 5 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 2,04 - 2,16 (m, 1 H) 1,73 - 1,88 (m, 6H).

Compusul 92: acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (47 mg, 258 μmol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 573,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,21 (br d, J=5,75 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,30 (t, J=7,89 Hz, 2 H) 6,92 - 7,07 (m, 3 H) 6,81 (d, J=6,11 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 1 H) 4,38 (br t, J=4,22 Hz, 2 H) 3,70 (br d, J=3,91 Hz, 2 H) 3,34 - 3,60 (m, 6 H) 2,72 - 2,87 (m, 4 H) 2,49 - 2,63 (m, 1 H) 2,28 - 2,44 (m, 1 H) 1,72 - 2,03 (m, 6 H).

Compusul 93: acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-6-fenilpirimidină (49 mg, 258 μmol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 581,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,74 (s, 1 H) 7,83 (br d, J=7,21 Hz, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 3 H) 7,57 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,18 - 7,31 (m, 3 H) 6,93 - 7,03 (m, 3 H) 6,64 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,09 (br s, 1 H) 4,40 (br s, 2 H) 3,47 - 3,73 (m, 4 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 2,80 (q, J=5,87 Hz, 4 H) 2,65 (br s, 1 H) 2,45 (br s, 1 H) 1,87 - 2,00 (m, 4 H).

Compusul 94: acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de

clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 216 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (188 μ L, 1,08 mmol) și apoi 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (57 mg, 238 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 632,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,52 (d, J =1,35 Hz, 1 H) 8,78 (dt, J =7,98, 1,88 Hz, 1 H) 8,58 (dd, J =4,89, 1,71 Hz, 1 H) 8,03 (d, J =8,44 Hz, 1 H) 7,77 - 7,84 (m, 1 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 7,46 (dd, J =7,58, 4,52 Hz, 1 H) 7,35 (t, J =8,13 Hz, 1 H) 7,19 (d, J =6,97 Hz, 1 H) 7,01-7,09 (m, 2 H) 6,79 (t, J =7,34 Hz, 1 H) 6,71 (d, J =7,82 Hz, 2 H) 6,36 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 5,00 (t, J =5,93 Hz, 1 H) 4,10 - 4,21 (m, 2 H) 2,81 - 3,27 (m, 8 H) 2,60 (br d, J =6,72 Hz, 4 H) 2,46 (br s, 1 H) 2,29 (br dd, J =15,04, 4,89 Hz, 1 H) 1,70 - 1,90 (m, 6 H).

Compusul 95: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (160 mg, 432 μ mol) și 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (87 mg, 475 μ mol) în H₂O (0,5 mL) și THF (2 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (73 mg, 864 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 517,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,62 (s, 2 H) 7,60 (d, J =7,50 Hz, 1 H) 6,65 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 6,33 - 6,64 (m, 1 H) 4,78 (dd, J =8,49, 5,18 Hz, 1 H) 3,83 (td, J =15,05, 3,42 Hz, 2 H) 3,35 - 3,62 (m, 6 H) 2,76 - 2,88 (m, 4 H) 2,46 - 2,59 (m, 1 H) 2,30 - 2,43 (m, 1 H) 1,74 - 2,02 (m, 6 H).

Compusul 96: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (160 mg, 432 μ mol) și 5-brom-2-clorpirimidină (84 mg, 475 μ mol) în THF (2 mL), H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (73 mg, 864 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 527,1. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,55 (s, 2 H) 7,59 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 6,32 - 6,71 (m, 2 H) 4,73 (dd, J =8,38, 5,07 Hz, 1 H) 3,82 (td, J =14,88, 3,31 Hz, 2 H) 3,35 - 3,60 (m, 6 H) 2,75 - 2,85 (m, 4 H) 2,46 - 2,60 (m, 1 H) 2,29 - 2,43 (m, 1 H) 1,74 - 2,00 (m, 6 H).

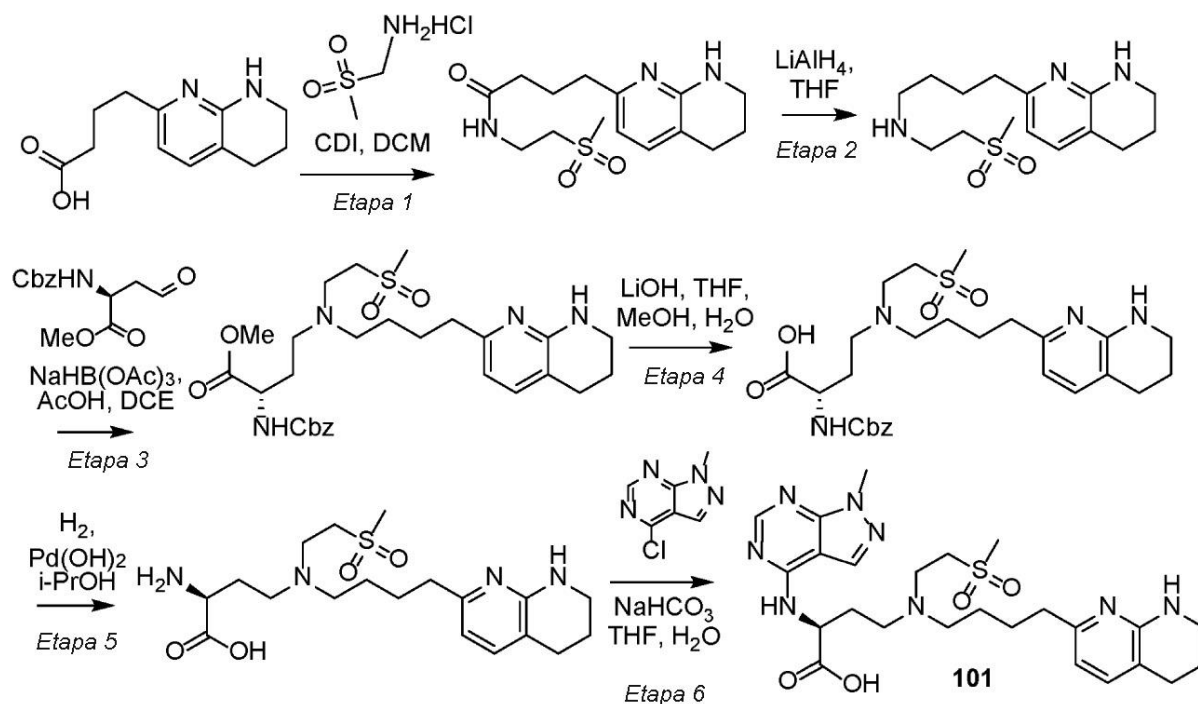
Compusul 97: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (160 mg, 432 μ mol) și 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (87 mg, 475 μ mol) în THF (2 mL), H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (73 mg, 864 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 517,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,29 (br d, J =6,39 Hz, 1 H) 7,60 (d, J =7,50 Hz, 1 H) 6,98 - 7,09 (m, 1 H) 6,31 - 6,70 (m, 2 H) 4,85 - 4,91 (m, 1 H) 3,83 (td, J =14,94, 3,20 Hz, 2 H) 3,36 - 3,64 (m, 6 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,49 - 2,62 (m, 1 H) 2,33 - 2,46 (m, 1 H) 1,75 - 1,99 (m, 6 H).

Compusul 98: acid (S)-2-((6 (1H pirazol-1 il) pirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 270 μ mol) și 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (54 mg, 297 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (235 μ L, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 515,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,61 (br s, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 7,59 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 7,31 (br s, 1 H) 6,35 - 6,74 (m, 3 H) 4,98 (br s, 1 H) 3,85 (td, J =14,99, 3,31 Hz, 2 H) 3,39 - 3,66 (m, 6 H) 2,75 - 2,87 (m, 4 H) 2,36 - 2,70 (m, 2 H) 1,75 - 2,01 (m, 6 H).

Compusul 99: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 270 μ mol) și 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (72 mg, 297 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (235 μ L, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 576,3. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,88 (d, J =1,76 Hz, 1 H) 9,52 (d, J =8,38 Hz, 1 H) 9,16 (d, J =5,51 Hz, 1 H) 8,73 (d, J =8,38 Hz, 1 H) 8,35 (dd, J =8,27, 5,84 Hz, 1 H) 8,12 - 8,21 (m, 2 H) 7,88 - 7,96 (m, 1 H) 7,59 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 6,36 - 6,69 (m, 2 H) 5,54 (dd, J =8,60, 5,51 Hz, 1 H) 3,59 - 3,93 (m, 4 H) 3,40 - 3,54 (m, 4 H) 2,65 - 2,88 (m, 6 H) 1,75 - 2,01 (m, 6 H).

Compusul 100: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 264 μ mol) în DMA (2 mL) au fost adăugate DIPEA (171 mg, 1,32 mmol) și 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (70 mg, 291 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 584,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 8,85 (br d, $J=7,95$ Hz, 1 H) 8,63 (d, $J=4,40$ Hz, 1 H) 8,16 (d, $J=8,19$ Hz, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 2 H) 7,12 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,32 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 3,75 (br s, 1 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,27 (s, 5 H) 2,88 - 3,25 (m, 6 H) 2,64 (br t, $J=5,93$ Hz, 2 H) 2,45 - 2,57 (m, 3 H) 2,32 (br dd, $J=14,79, 5,14$ Hz, 1 H) 1,77 - 1,86 (m, 2 H) 1,71 (br s, 4 H) 1,10 - 1,20 (m, 3 H).

Schema 9, Compusul 101:



Etapa 1: N-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă: La un amestec de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanoic (20 g, 63,56 mmol) în DCM (400 mL) s-a adăugat CDI (11,34 g, 69,92 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h, moment în care a fost adăugat clorhidrat de 2-(metilsulfonil)etanamină (11,16 g, 69,92 mmol) și s-a agitat la rt pentru un timp suplimentar de 2 h. Amestecul a fost diluat cu H₂O și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe

Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost re-dizolvat în EtOAc (80 mL) și apoi încălzit la reflux, moment în care s-au adăugat hexani (20 mL) și amestecul a fost răcit la rt determinând formarea unui precipitat. Solidul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 325,9 (M+H)⁺.

Etapă 2: ***N*-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină**: La o soluție de LiAlH₄ (1,28 g, 33,80 mmol) în THF (20 mL) la 0°C a fost adăugată *N*-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă (5 g, 15,36 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 12 h și apoi răcit la rt. Amestecul este neutralizat cu atenție prin adăugare de H₂O (1,3 mL), NaOH apos 1 M (1,3 mL), apoi H₂O (1,3 mL) din nou, urmată de uscare pe MgSO₄. Amestecul a fost filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 311,9 (M+H)⁺.

Etapă 3: ***2*-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil**: La un amestec de *N*-(2-(metilsulfonil)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butan-1-amină (3 g, 9,63 mmol) și 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (2,56 g, 9,63 mmol) în DCE (30 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (862 μL, 14,45 mmol), apoi NaBH(OAc)₃ (3,06 g, 14,45 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 hr. Amestecul a fost diluat cu MeOH și apoi concentrat sub presiune redusă. Reziduul brut a fost preluat în DCM și NaHCO₃ saturat apos și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 561,4 (M+H)⁺.

Etapă 4: ***acid* (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La un amestec de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil (1 g, 1,78 mmol) în 1:1:1 THF/MeOH/H₂O (9 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (150 mg, 3,57 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 547,2 (M+H)⁺.

Etapa 5: **acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**. La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (1 g, 1,71 mmol) în *i*-PrOH (20 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (241 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 12 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): *m/z* = 413,1 (M+H)⁺.

Etapa 6: **acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (61 mg, 727) urmat de 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (49 mg, 291 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): *m/z* = 545,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 7,59 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 5,10 (br dd, *J*=8,05, 5,18 Hz, 1 H) 4,10 (s, 3 H) 3,70 - 3,90 (m, 4 H) 3,53 - 3,68 (m, 2 H) 3,49 - 3,53 (m, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 2,77 - 2,86 (m, 4 H) 2,53 - 2,77 (m, 2 H) 1,77 - 2,00 (m, 6 H).

Compusul 102: acid (S)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (61 mg, 727 μmol) urmat de 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (53 mg, 291 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): *m/z* = 559,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,60 (s, 2 H) 7,59 (br d, *J*=7,21 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 4,77 (br dd, *J*=8,01, 4,95 Hz, 1 H) 3,67 - 3,82 (m, 4 H) 3,49 - 3,54 (m, 2 H) 3,32 - 3,49 (m, 4 H) 3,13 (s, 3 H) 2,75 - 2,86 (m, 4 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 2,36 (br s, 1 H) 1,92 - 1,99 (m, 2 H) 1,84 (br s, 4 H).

Compusul 103: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

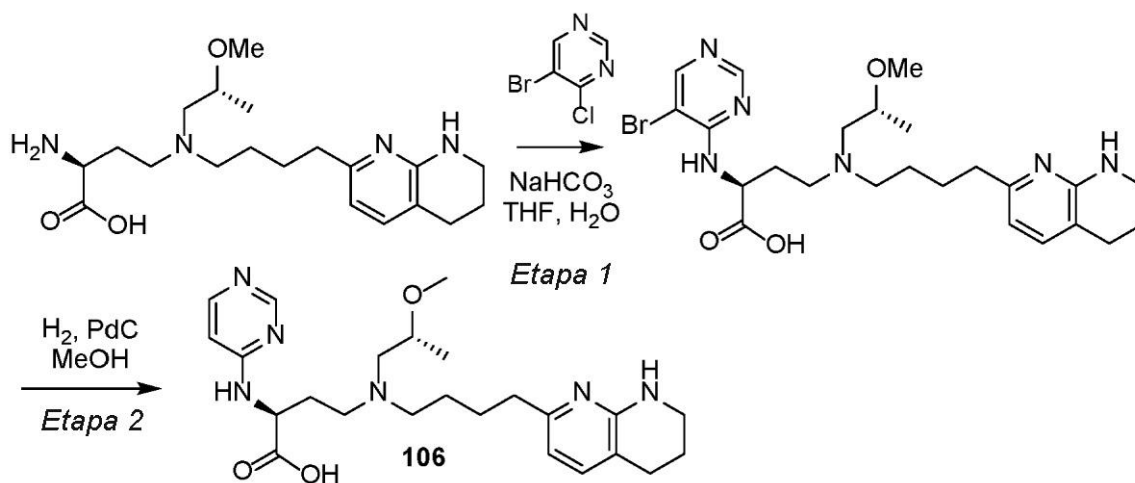
La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (61 mg, 727 μmol), urmat de 5-brom-2-clor-pirimidină (51 mg, 291 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 569,0 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,44 - 8,56 (m, 2 H) 7,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,68 - 4,77 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 4 H) 3,49 - 3,55 (m, 2 H) 3,32 - 3,49 (m, 4 H) 3,13 (s, 3 H) 2,76 - 2,87 (m, 4 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 2,28 - 2,43 (m, 1 H) 1,96 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,83 (br s, 4H).

Compusul 104: acid (S)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (61 mg, 727 μmol), urmat de 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (53 mg, 291 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 559,1 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,26 (br d, $J=5,95$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,92 (d, $J=6,39$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 4,83 - 4,87 (m, 1 H) 3,69 - 3,80 (m, 4 H) 3,49 - 3,53 (m, 2 H) 3,32 - 3,49 (m, 4 H) 3,12 (s, 3 H) 2,81 (dt, $J=12,29, 6,31$ Hz, 4 H) 2,48 - 2,59 (m, 1 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 1,92 - 2,00 (m, 2 H) 1,83 (br s, 4 H).

Compusul 105: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic. La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (58 mg, 693 μmol), și apoi 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (43 mg, 254 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost

purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 529,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,63 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 7,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 5,15 - 5,34 (m, 1 H) 5,08 (br dd, $J=8,49, 5,40$ Hz, 1 H) 4,10 (s, 3 H) 3,63 - 3,74 (m, 4 H) 3,49-3,63 (m, 4 H) 3,41 (s, 5 H) 2,76 - 2,88 (m, 4 H) 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 1,75 - 2,02 (m, 6 H).

Schema 10, Compusul 106:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 482 μ mol) și 5-brom-4-clorpirimidină (102 mg, 530 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (202 mg, 2,4 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 2 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): $m/z = 535,3$ (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 280 μ mol) în MeOH (2 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (297 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 15 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 457,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,41 (s, 1 H) 8,03 (br d, $J=6,11$ Hz, 1 H) 7,21 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,63 (br d, $J=5,99$ Hz, 1 H) 6,43 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,43 (br s, 1 H) 3,76 (br s, 1 H) 3,37 - 3,42 (m, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 2,91 - 3,18 (m, 5 H) 2,72 (t, $J=6,11$

Hz, 2 H) 2,60 (br s, 2 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,03 - 2,15 (m, 1 H) 1,89 (dt, $J=11,74$, 5,99 Hz, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,20 (d, $J=6,11$ Hz, 3 H).

Compusul 107: acid (S)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242 μ mol) în DMA (2 mL) au fost adăugate DIPEA (210 μ L, 1,21 mmol) și 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (59 mg, 242 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 618,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,57 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 8,84 (dt, $J=8,04$, 1,85 Hz, 1 H) 8,61 (dd, $J=4,89$, 1,71 Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,83-7,88 (m, 1 H) 7,76 - 7,82 (m, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,34 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,45 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,05 (t, $J=6,05$ Hz, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,24 (t, $J=5,56$ Hz, 2 H) 3,01 - 3,17 (m, 2 H) 2,84 - 2,93 (m, 4 H) 2,61 - 2,77 (m, 7 H) 2,36 - 2,46 (m, 1 H) 2,22 - 2,32 (m, 1 H) 1,76 - 1,91 (m, 4 H) 1,57 - 1,72 (m, 2 H).

Compusul 108: acid (S)-2-(((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (50 mg, 277 μ mol) în DMA (2 mL) și a fost adăugată DIPEA (201 μ L, 1,15 mmol), apoi clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 541,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,49 (br s, 1 H) 8,28 (br s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,26 (br s, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,42 - 6,53 (m, 2 H) 4,76 (br s, 1 H) 4,66 (br s, 1 H) 3,46 - 3,59 (m, 2 H) 3,32 - 3,32 (m, 3 H) 2,90 (br s, 2 H) 2,65 (br d, $J=6,60$ Hz, 10 H) 2,19 (br s, 1 H) 2,09 (br d, $J=5,01$ Hz, 1 H) 1,82 (br s, 4 H) 1,62 (br d, $J=6,72$ Hz, 2 H).

Compusul 109: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (67 mg, 277 μ mol) în DMA (2 mL) și a fost adăugată DIPEA (201 μ L, 1,15 mmol), apoi clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-

il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 602,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,56 (d, J =1,47 Hz, 1 H) 8,83 (dt, J =8,04, 1,85 Hz, 1 H) 8,60 (dd, J =4,89, 1,59 Hz, 1 H) 8,07 (d, J =8,19 Hz, 1 H) 7,81 - 7,85 (m, 1 H) 7,73 - 7,79 (m, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 7,25 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 6,39 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 5,09 (br t, J =5,69 Hz, 1 H) 4,79 (br s, 1 H) 3,40 - 3,59 (m, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,10 - 3,16 (m, 2 H) 3,03 (dt, J =14,03, 9,00 Hz, 2 H) 2,80 - 2,89 (m, 1 H) 2,67 - 2,76 (m, 2 H) 2,58 - 2,66 (m, 5 H) 2,37 - 2,45 (m, 1 H) 2,21 - 2,29 (m, 1 H) 1,79 - 1,92 (m, 2 H) 1,74 (br dd, J =12,53, 5,81 Hz, 3 H) 1,59 - 1,66 (m, 1 H).

Compusul 110: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic:

La o soluție de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 361 μ mol) și acid fenilboronic (53 mg, 434 μ mol) în 1,4-dioxan (2 mL) și H₂O (1 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 36 μ mol) și K₂CO₃ (50 mg, 361 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 551,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,84 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 6 H) 6,65 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 5,09 - 5,28 (m, 2 H) 3,70 (br d, J =3,42 Hz, 1 H) 3,54 - 3,68 (m, 3 H) 3,48 - 3,53 (m, 3 H) 3,39 (s, 3 H) 3,34 (br s, 3 H) 2,80 (dt, J =12,81, 6,37 Hz, 4 H) 2,58 (br t, J =11,98 Hz, 1 H) 2,39 (br d, J =6,24 Hz, 1 H) 1,94 (q, J =5,90 Hz, 2 H) 1,80 (br s, 4 H).

Compusul 111: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 2-clorpirimidină-5-carbonitril (36 mg, 258 μ mol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 530,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,43 (br s, 1 H) 8,35 (br s, 1 H) 7,33 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H)

6,78 - 6,85 (m, 2 H) 6,48 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,47 (t, $J=6,17$ Hz, 1 H) 4,15 (t, $J=5,26$ Hz, 2 H) 3,35 - 3,43 (m, 2 H) 2,99 - 3,24 (m, 4 H) 2,97 - 2,99 (m, 1 H) 2,92 (br d, $J=5,75$ Hz, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 4 H) 2,20 - 2,33 (m, 1 H) 2,04 - 2,15 (m, 1 H) 1,70 - 1,91 (m, 6 H).

Compusul 112: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 270 μ mol) și 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (46 mg, 2975 μ mol) în H₂O (0,5 mL) și THF (2 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (45 mg, 540 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 15 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 489,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,18 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,42 (br d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 5,68 - 6,13 (m, 1 H) 4,89 - 4,98 (m, 1 H) 3,38 (br d, $J=5,51$ Hz, 2 H) 2,82 - 2,95 (m, 2 H) 2,56 - 2,77 (m, 8 H) 2,24 (br s, 1 H) 2,13 (br d, $J=6,17$ Hz, 1 H) 1,78-1,97 (m, 4H) 1,49 - 1,75 (m, 2 H).

Compusul 113: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 444 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2,5 mL) au fost adăugate 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (75 mg, 444 μ mol) și NaHCO₃ (112 mg, 1,33 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu ca sare clorhidrat. LCMS (ESI+): m/z = 479,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,32 - 8,47 (m, 2 H) 7,51 (br d, $J=6,60$ Hz, 1 H) 6,56 (br s, 1 H) 4,85 (br s, 1 H) 4,03 (br s, 3 H) 3,29 - 3,63 (m, 6 H) 2,38 - 2,91 (m, 7 H) 1,64 - 1,95 (m, 6 H) 0,90 - 1,09 (m, 4 H).

Compusul 114: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 444 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (89 mg, 488 μ mol) și NaHCO₃ (112 mg, 1,33 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și

concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 493,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,61 (br s, 2 H) 7,49 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,53 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,56 - 4,68 (m, 1 H) 3,24 - 3,58 (m, 6 H) 2,61 - 2,93 (m, 5 H) 2,50 (br s, 1 H) 2,35 (br s, 1 H) 1,63 - 1,95 (m, 6 H) 0,96 (br dd, $J=12,59$, 7,58 Hz, 4 H).

Compusul 115: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 444 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (89 mg, 488 μ mol) și NaHCO₃ (112 mg, 1,33 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 493,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,09 (br s, 1 H) 7,34 (br d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,71 (br s, 1 H) 6,48 (br d, $J=6,84$ Hz, 1 H) 6,41 - 6,41 (m, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,39 (br s, 2 H) 2,82 - 3,16 (m, 4 H) 2,58 - 2,73 (m, 4 H) 2,25 (br d, $J=5,95$ Hz, 1 H) 2,09 (br d, $J=11,47$ Hz, 2 H) 1,65 - 1,89 (m, 6 H) 0,44 - 0,76 (m, 4 H).

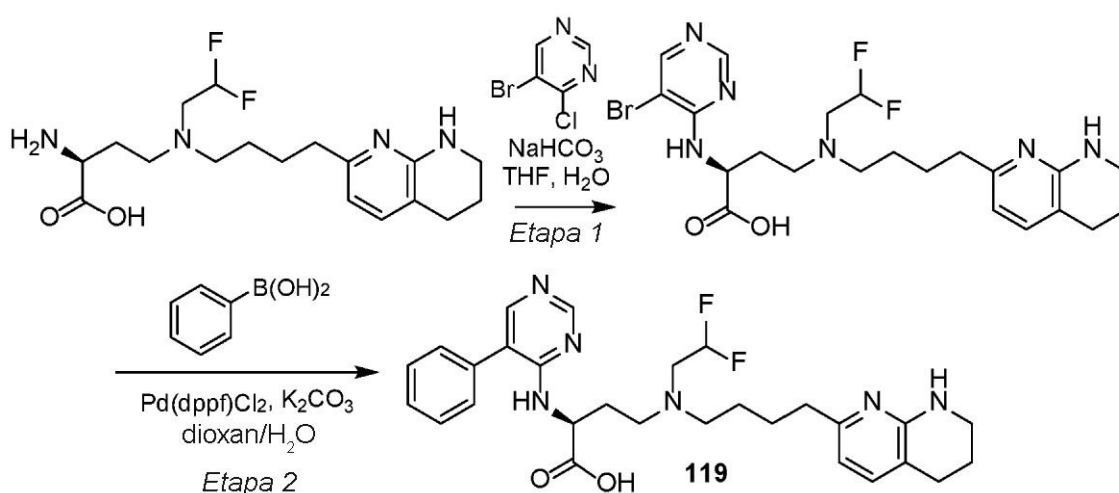
Compusul 116: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 491 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (83 mg, 540 μ mol) și NaHCO₃ (124 mg, 1,47 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 465,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,65 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 7,52 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,56 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,02 (br s, 1 H) 3,30 - 3,60 (m, 6 H) 2,37 - 2,88 (m, 7 H) 1,68 - 1,94 (m, 6 H) 0,91 - 1,07 (m, 4 H).

Compusul 117: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (36 mg, 258 μ mol) și NaHCO₃ (59 mg, 703 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și

concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 545,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Oxid de deuteriu) δ ppm 8,27 (br s, 2 H) 7,48 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,02 - 7,12 (m, 1 H) 6,91 (br d, $J=7,95$ Hz, 2 H) 6,52 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,63 - 4,72 (m, 1 H) 4,33 (br s, 2 H) 3,65 (br s, 2 H) 3,28 - 3,54 (m, 6 H) 2,65 - 2,80 (m, 4 H) 2,53 (br s, 1 H) 2,31 (br d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 1,70 - 1,94 (m, 7 H) 0,98 - 1,09 (m, 2 H) 0,67 (q, $J=5,09$ Hz, 2 H).

Compusul 118: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 270 μ mol, 1 *echiv.*) și 2-clorpirimidină-5-carbonitril (41 mg, 297 μ mol) în H₂O (0,5 mL) și THF (2 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (45 mg, 540 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 474,3$. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,64 (br, s, 2 H) 7,60 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,25 - 6,74 (m, 2 H) 4,78 (dd, $J=8,56, 5,26$ Hz, 1 H) 3,82 (td, $J=15,07, 3,36$ Hz, 2 H) 3,35 - 3,62 (m, 6 H) 2,73 - 2,89 (m, 4 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 2,26 - 2,41 (m, 1 H) 1,72 - 2,02 (m, 6 H).

Schema 11, Compusul 119:

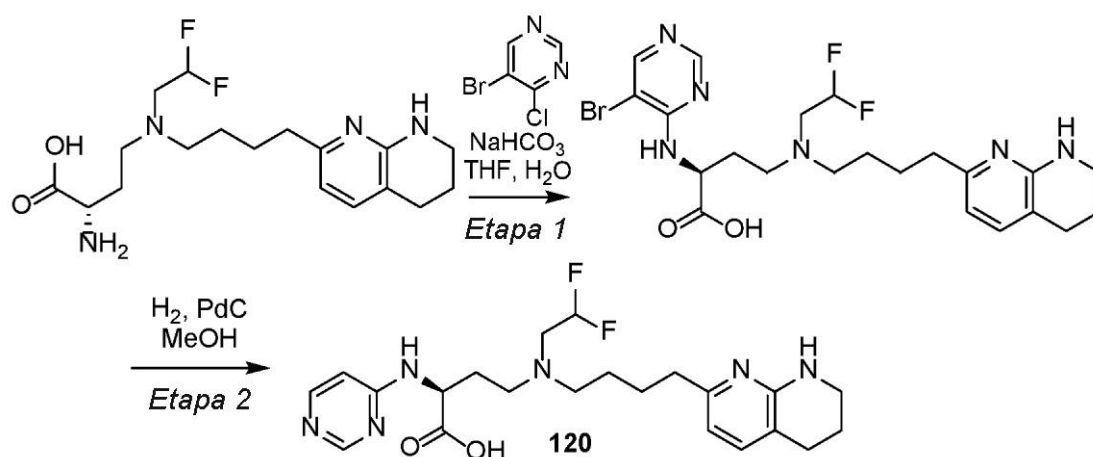


Etapa 1: acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 405 μ mol) și 5-brom-4-clorpirimidină (94 mg, 486 μ mol) în THF (1.2 mL) și H₂O (0.3 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (170 mg, 2,02 mmol) și amestecul rezultat a fost

agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 527,2 (M+H)⁺.

Etape 2: **acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (213 mg, 404 μmol) și acid fenilboronic (59 mg, 485 μmol) în 1,4-dioxan (1 mL) H₂O (0,25 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂ (30 mg, 40 μmol) și K₂CO₃ (112 mg, 808 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 525,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,85 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,61 (s, 3 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,59 (br s, 2 H) 6,63 - 6,69 (m, 1 H) 6,30 - 6,62 (m, 1 H) 5,13 (br t, J=6,05 Hz, 1 H) 3,78 (br t, J=13,75 Hz, 2 H) 3,47 - 3,60 (m, 3 H) 3,35 - 3,44 (m, 3 H) 2,71 - 2,92 (m, 4 H) 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 2,40 (br s, 1 H) 1,92 - 2,06 (m, 1 H) 1,92 - 2,01 (m, 1 H) 1,67 - 1,92 (m, 4 H).

Schema 12, Compusul 120:



Etape 1: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 405 μmol) și 5-brom-4-clorpirimidină (94 mg, 486 μmol) în THF (1.2 mL) și H₂O (0,3 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (170 mg, 2,02 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 527,2 (M+H)⁺.

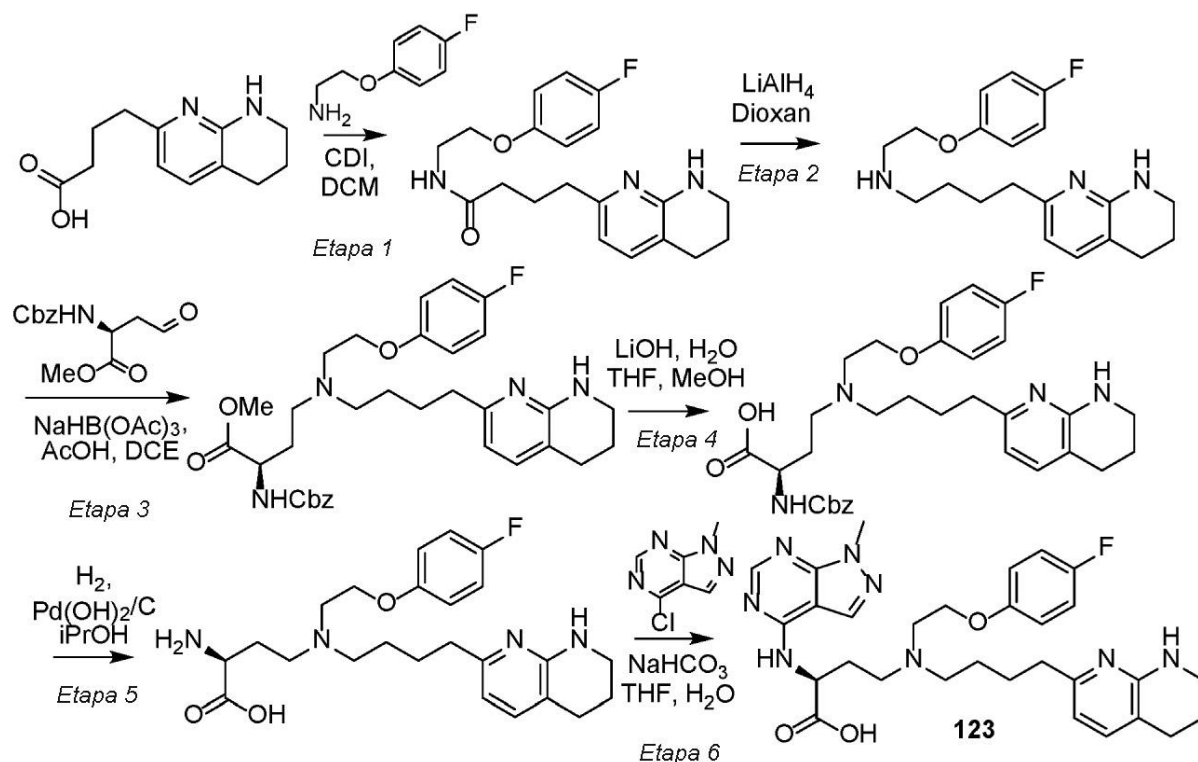
Etapa 2: **acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (213 mg, 404 μ mol) în MeOH (3 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (60 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 5 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 449,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 8,21 (dd, J=7,34, 1,35 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 1 H) 6,28-6,73 (m, 2 H) 4,99 - 5,09 (m, 1 H) 3,83 (td, J=15,07, 3,36 Hz, 2 H) 3,36 - 3,65 (m, 6 H) 2,75 - 2,89 (m, 4 H) 2,51 - 2,64 (m, 1 H) 2,34 - 2,48 (m, 1 H) 1,73 - 2,05 (m, 6 H).

Compusul 121: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 540 μ mol) și 2-clor-5-fluorpirimidină (74 μ L, 594 μ mol) în DMA (3 mL) a fost adăugată DIPEA (470 μ L, 2,70 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 15 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 467,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,16 (s, 2 H) 7,46 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,68 - 6,08 (m, 1 H) 4,34 - 4,49 (m, 1 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 2,65 - 2,82 (m, 9 H) 2,51 - 2,60 (m, 1 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 1,76-1,96 (m, 4 H) 1,58 (q, J=6,60 Hz, 2 H).

Compusul 122: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 405 μ mol) și 4-clor-6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidină (92 mg, 445 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (71 μ L, 405 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 540,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,54 (br d, J=4,85 Hz, 2 H) 8,23 (br s, 2 H) 7,43 (br s, 1 H) 6,44 - 6,65 (m, 1 H) 6,24 (s, 1 H) 5,63 - 6,12 (m, 1 H) 4,61 - 4,83 (m, 1 H) 4,73 (br s, 1 H) 2,92 - 3,26 (m, 2 H) 2,51 - 2,67 (m, 3 H) 2,51 - 2,91 (m, 7 H) 2,24 -

2,50 (m, 3 H) 2,17 (br s, 1 H) 2,06 (br s, 1 H) 1,92 (br d, J=5,95 Hz, 2 H) 1,60 - 1,79 (m, 3 H).

Schema 13, Compusul 123:



Etapa 1: ***N*-(2-(4-fluorfenoxi)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)**

butanamidă: La un amestec de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanoic (5 g, 15,89 mmol) în DCM (75 mL) s-a adăugat CDI (2,83 g, 17,48 mmol) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 h. La acesta s-a adăugat apoi clorhidrat de 2-(4-fluorfenoxi)etanamină (11,4 mL, 17,48 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h și apoi diluat cu H₂O. Straturile au fost separate și straturile apoase au fost extrase cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost re-dizolvat în EtOAc (40 mL) și apoi încălzit la reflux. S-au adăugat apoi hexani (15 mL) și soluția a fost răcită la rt determinând formarea unui precipitat. Solidul a fost filtrat și filtratul a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 358,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: ***N*-(2-(4-fluorfenoxi)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)**

butan-1-amină: La un amestec de LiAlH₄ (590 mg, 15,56 mmol) în 1,4-dioxan (30 mL) a fost adăugată *N*-(2-(4-fluorfenoxi)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanamidă (2,78 g, 7,78 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 30 min. și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul a fost răcit la 10°C și apoi neutralizat prin adăugarea cu atenție de H₂O (0,6 mL), NaOH 1 M (0,6 mL), apoi H₂O

(0,6 mL), urmată de uscare pe MgSO_4 . Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 344,2$ ($M+H$)⁺.

Eta pa 3: **2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil:** La un amestec de N-(2-(4-fluorfenoxi)etil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină (2,67 g, 7,77 mmol) și (2S)-2-(benziloxicarbonilamino)-4-oxo-butanoat de metil (2,17 g, 8,16 mmol) în DCE (50 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (667 μL , 11,66 mmol) apoi $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,47 g, 11,66 mmol), amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost diluat cu NaHCO_3 saturat apos și apoi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 593,4$ ($M+H$)⁺.

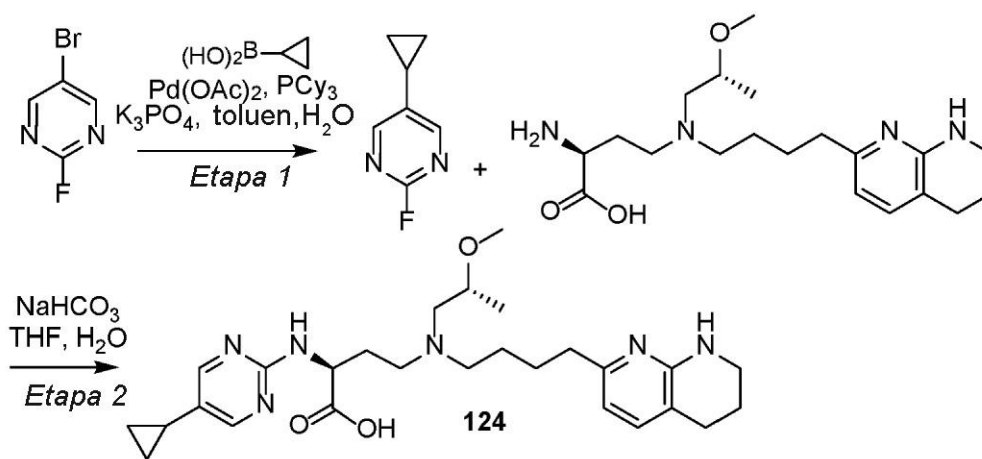
Eta pa 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil (4 g, 6,75 mmol) în 1:1:1 THF/MeOH/ H_2O (37,5 mL) s-a adăugat $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (566 mg, 13,50 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 579,5$ ($M+H$)⁺.

Eta pa 5: **acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (4 g, 6,91 mmol) în i-PrOH (30 mL) a fost adăugat $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 10% în greutate (1,9 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 48 h. Amestecul a fost filtrat și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 445,4$ ($M+H$)⁺.

Eta pa 6: **acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (80 mg, 180 μmol) și 4-clor-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidină (33 mg, 198 μmol) în H_2O (0,5 mL) și THF (2 mL) s-a

adăugat NaHCO₃ (76 mg, 900 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 577,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,21 - 7,46 (m, 1 H) 6,76 - 6,90 (m, 2 H) 6,71 (br s, 2 H) 6,46 (br d, *J*=7,02 Hz, 1 H) 4,61 - 4,82 (m, 1 H) 4,09 (br s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 3,38 (br s, 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 4 H) 2,90 - 3,11 (m, 3 H) 2,86 (br s, 1 H) 2,63 - 2,75 (m, 4 H) 2,36 (br s, 1 H) 2,07 - 2,18 (m, 1 H) 1,68 - 1,90 (m, 6 H).

Schema 14, Compusul 124:



Etapa 1: 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină: La o soluție de 5-brom-2-fluorpirimidină (5 g, 28,25 mmol) și acid ciclopropilboronic (2,91 g, 33,90 mmol) în toluen (100 mL) s-au adăugat K₃PO₄ (17,99 g, 84,76 mmol), PCy₃ (916 μL, 2,83 mmol) și Pd(OAc)₂ (317 mg, 1,41 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 10 h și apoi răcit la rt. Amestecul a fost turnat în H₂O și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu.

Etapa 2: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 241 μmol) și 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (36,62 mg, 265,08 μmol, 1,1 echiv.) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (101 mg, 1,20 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază

inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 497,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,56 (br s, 2 H) 7,60 (br d, $J=6,85$ Hz, 1 H) 6,67 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 4,86 - 4,92 (m, 1 H) 3,87 (br s, 1 H) 3,50 - 3,54 (m, 2 H) 3,39 (s, 4 H) 3,08 - 3,31 (m, 5 H) 2,77 - 2,85 (m, 4 H) 2,54 (br s, 1 H) 2,42 (br s, 1 H) 2,20 - 2,25 (m, 1 H) 1,92 - 2,00 (m, 3 H) 1,81 (br s, 3 H) 1,22 (br d, $J=5,50$ Hz, 3 H) 1,05 - 1,11 (m, 2 H) 0,82 (br d, $J=4,77$ Hz, 2 H).

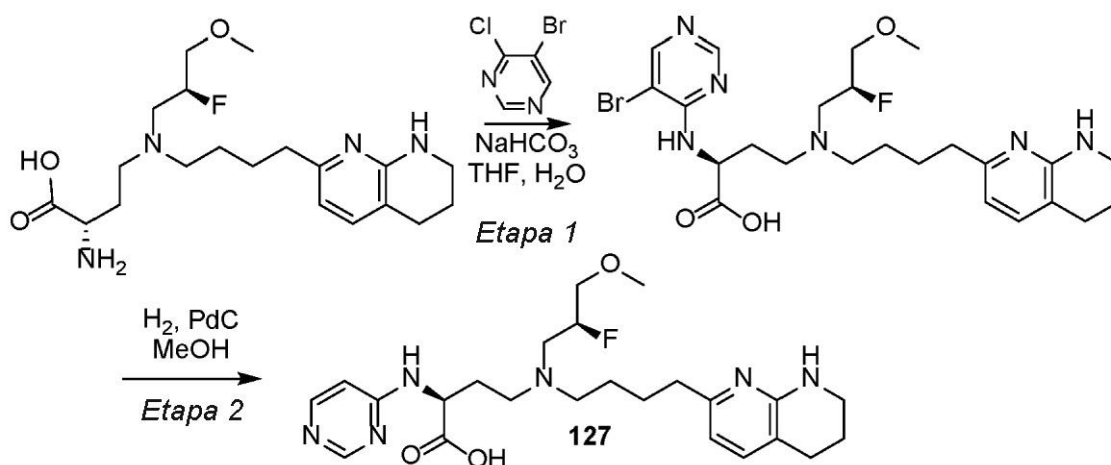
Compusul 125: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (61 mg, 727 μ mol), urmat de 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (45 mg, 291 μ mol), și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 531,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,84 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,27 (br dd, $J=8,31, 5,01$ Hz, 1 H) 3,81 (br d, $J=6,85$ Hz, 2 H) 3,69 - 3,77 (m, 2 H) 3,53 - 3,58 (m, 1 H) 3,45 - 3,53 (m, 3 H) 3,37 (br t, $J=7,40$ Hz, 2 H) 3,12 (s, 3 H) 2,77 - 2,84 (m, 4 H) 2,61 - 2,71 (m, 1 H) 2,47 - 2,59 (m, 1 H) 1,95 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,85 (td, $J=13,11, 6,17$ Hz, 4 H).

Compusul 126: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 242 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (211 μ L, 1,21 mmol), urmată de 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (48 mg, 267 μ mol), și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 557,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,51 - 8,64 (m, 2 H) 7,89 (s, 1 H) 7,58 (d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 7,25 (br s, 1 H) 6,65 (br d, $J=7,06$ Hz, 2 H) 4,95 (br s, 1 H) 3,77 (br dd, $J=19,96, 5,62$ Hz, 4 H) 3,47 - 3,55 (m, 3 H) 3,45 (br s, 1 H) 3,35 (br d, $J=7,50$ Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,58 (br s, 1 H) 2,41 (br s, 1 H) 1,77 - 2,00 (m, 6 H).

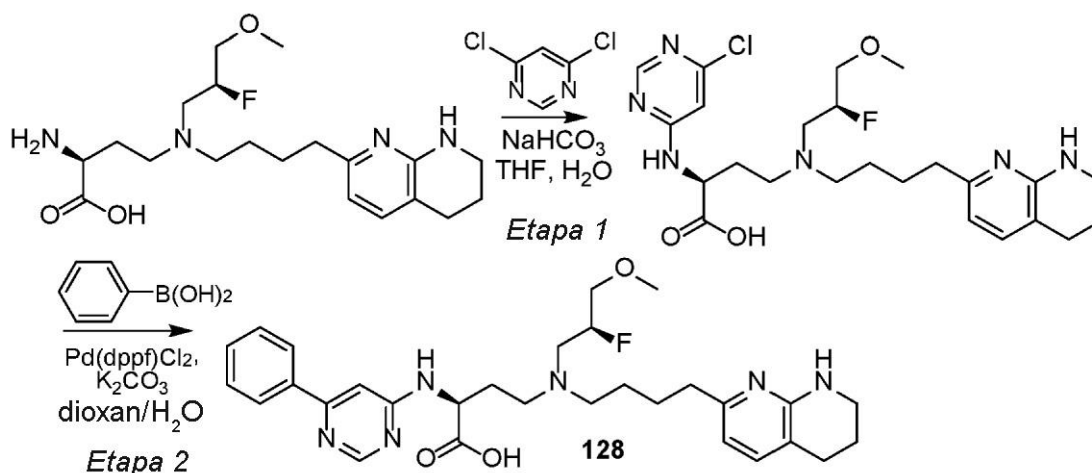
Schema 15, Compusul 127:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (250 mg, 577 μmol) și 5-brom-4-clorpirimidină (134 mg, 693 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (243 mg, 2,89 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 554,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 361 μmol) în MeOH (5 mL) a fost adăugat Pd/C 20% în greutate (38 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 5 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 475,3$ ($\text{M}+\text{H}^+$). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,33 (s, 1 H) 7,94 (br s, 1 H) 7,40 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,44 - 6,55 (m, 2 H) 4,80 - 4,83 (m, 1 H) 4,55 - 4,79 (m, 1 H) 3,53 - 3,58 (m, 1 H) 3,50 (dd, $J=6,95, 4,52$ Hz, 1 H) 3,39 (q, $J=5,59$ Hz, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 2,93 (br s, 2 H) 2,63 - 2,76 (m, 8 H) 2,14 - 2,24 (m, 1 H) 2,02-2,11 (m, 1 H) 1,76 - 1,92 (m, 4 H) 1,57 - 1,69 (m, 2 H).

Schema 16, Compusul 128:



Etapa 1: *acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μmol) și 4,6-diclorpirimidină (41 mg, 277 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (97 mg, 1,15 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 510,3 (M+H)⁺.

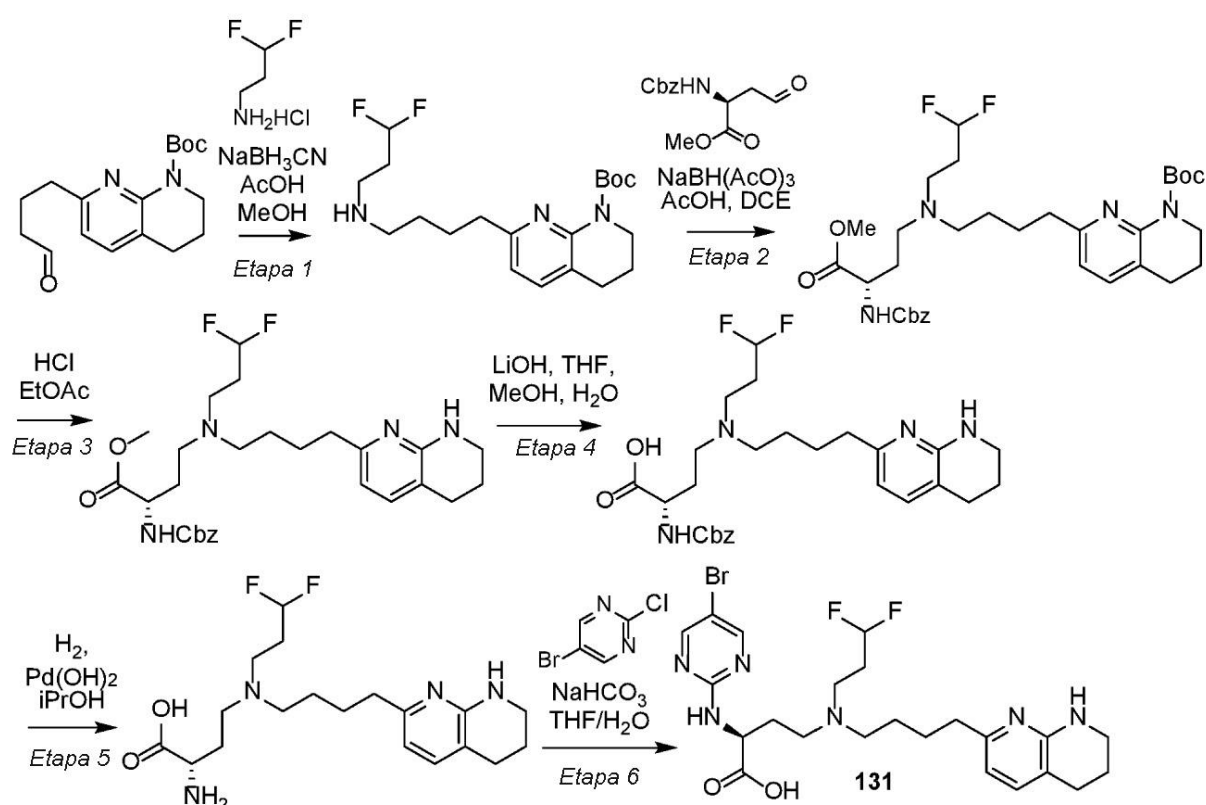
Etapa 2: *acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic*: La o soluție de acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 196 μmol) și acid fenilboronic (29 mg, 236 μmol) în 1,4-dioxan (2 mL) și H₂O (1 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂ (14 mg, 20 μmol) și K₂CO₃ (81 mg, 589 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h și apoi răcit la rt. Amestecul a fost filtrat și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 551,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 7,88 (br d, J=7,46 Hz, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 3 H) 7,59 (br d, J=6,97 Hz, 1 H) 7,30 (br s, 1 H) 6,67 (br d, J=7,21 Hz, 1 H) 5,14 - 5,34 (m, 1 H) 5,10 (br s, 1 H) 3,63 - 3,77 (m, 4 H) 3,57 (br d, J=8,68 Hz, 2 H) 3,48 - 3,53 (m, 3 H) 3,41 (s, 4 H) 2,81 (br d, J=4,89 Hz, 4 H) 2,40 - 2,64 (m, 2 H) 1,79 - 1,97 (m, 6 H).

Compusul 129: *acid (2S)-4-((oxetan-2-ilmetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu oxetan-2-ilmetanamină, Procedura

H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 505,3$. $[M+H]^+$, găsită 505,3.

Compusul 130: *acid (S)-4-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 2-(aminometil)propan-1,3-diol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 523,3$; $[M+H]^+$ găsită 523,3.

Schema 17, Compusul 131:



Etapa 1: *7-(4-((3,3-difluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil*: La o soluție de clorhidrat de 3,3-difluorpropan-1-amină (12,04 g, 82,39 mmol) în MeOH (200 mL) la 0° C s-a adăugat AcOH (3,2 mL, 56,18 mmol), NaBH₃CN (4,71 g, 74,90 mmol), apoi o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-2H-1,8-naftiridină-1-carboxilat de terț-butil (12 g, 37,45 mmol) în MeOH (100 mL) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 h la rt. Amestecul a fost diluat cu NaHCO₃ saturat apos și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 384,1$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: *7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoksi-4-oxobutil)(3,3-difluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-*

butil: La o soluție de 7-(4-((3,3-difluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (19 g, 44,59 mmol) și 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (13,70 g, 49,05 mmol) în DCE (200 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (3,8 mL, 66,89 mmol) apoi NaBH(OAc)₃ (14,18 g, 66,89 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h. Amestecul a fost diluat cu NaHCO₃ saturat apos și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe alumină pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z= 633,3 (M+H)⁺

Etapă 3: **2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil:** La un amestec de 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(3,3-difluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil (26 g, 36,98 mmol) în HCl 4 M în EtOAc (300 mL) a fost agitat timp de 16 h la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost preluat în apă și apoi spălat cu MTBE. Stratul apos a fost ajustat la pH = 8 prin adăugare de 1 M NaOH și apoi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z= 533,3 (M+H)⁺;

Etapă 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((4-(8-(terț-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(3,3-difluorpropil)amino)butanoic:** La o soluție de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil (5 g, 8,45 mmol) în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O (60 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (709 mg, 16,90 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 h la rt. Amestecul a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z= 519,4 (M+H)⁺;

Etapă 5: **acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((4-(8-(terț-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(3,3-difluorpropil)amino)butanoic (4 g, 7.33 mmol) în i-PrOH (200 mL) a fost adăugat Pd(OH)₂/C 10% în greutate (6,0 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ (50 Psi) timp de 2 h și apoi filtrat și concentrat *in vid* pentru a

da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 385,2$ (M+H)⁺

Etapa 6: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 327,73 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-2-clorpirimidină (70 mg, 361 μ mol) și NaHCO₃ (138 mg, 1,64 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 5 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 541,1$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,42 (s, 2 H) 7,51 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 6,53 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 5,91 - 6,26 (m, 1 H) 4,56 (dd, $J=5,01, 8,68$ Hz, 1 H) 3,30 - 3,48 (m, 6 H) 3,22 (br d, $J=7,83$ Hz, 2 H) 2,74 (t, $J=6,11$ Hz, 2 H) 2,67 (br s, 2 H) 2,21 - 2,49 (m, 4 H) 1,88 (q, $J=5,93$ Hz, 2 H) 1,70 (br s, 4 H).

Compusul 132: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 328 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (66 mg, 361 μ mol) și NaHCO₃ (138 mg, 1,64 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 531,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,66 (s, 2 H) 7,54 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,57 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,94 - 6,28 (m, 1 H) 4,62 - 4,69 (m, 1 H) 3,34 - 3,52 (m, 6 H) 3,26 (br s, 2 H) 2,66 - 2,82 (m, 4 H) 2,28 - 2,53 (m, 4 H) 1,85 - 1,96 (m, 2 H) 1,74 (br s, 4H).

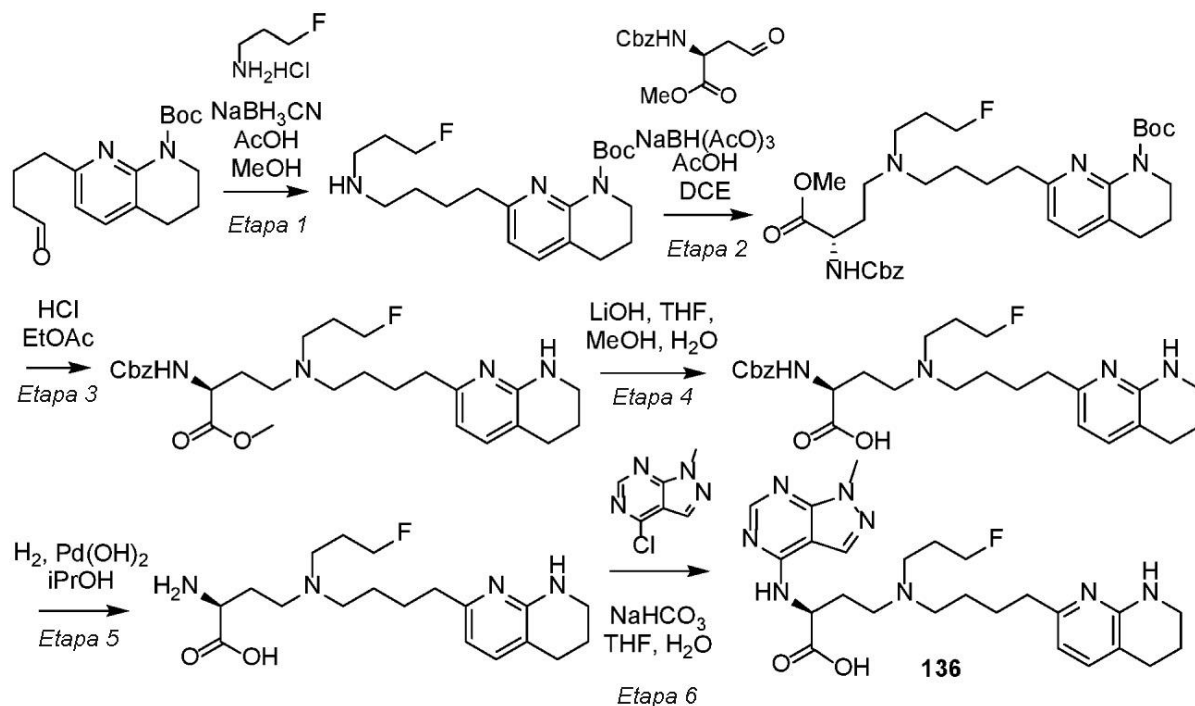
Compusul 133: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 328 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (55 mg, 328 μ mol) și NaHCO₃ (138 mg, 1,64 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 517,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Oxid de deuteriu) δ ppm 8,30 - 8,48 (m, 2 H) 7,52 (br d, $J=6,97$ Hz, 1 H)

6,55 (br d, $J=6,85$ Hz, 1 H) 5,95 - 6,28 (m, 1 H) 4,86 (br s, 1 H) 4,04 (s, 3 H) 3,38 - 3,56 (m, 6 H) 3,29 (br s, 2 H) 2,66 - 2,80 (m, 4 H) 2,30 - 2,63 (m, 4 H) 1,86 - 1,96 (m, 2 H) 1,75 (br s, 4H).

Compusul 134: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 328 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (66 mg, 361 μ mol) și NaHCO₃ (138 mg, 1,64 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 531,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,22 (br d, $J=5,75$ Hz, 1 H) 7,49 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 6,84 (d, $J=6,24$ Hz, 1 H) 6,52 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,91 - 6,26 (m, 1 H) 4,72 (br s, 1 H) 3,14 - 3,50 (m, 8 H) 2,61 - 2,78 (m, 4 H) 2,21 - 2,52 (m, 4 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 1,69 (br s, 4 H).

Compusul 135: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 327,73 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 1-ciclopropil-4-fluorbenzen (50 mg, 361 μ mol) și NaHCO₃ (138 mg, 1,64 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 5 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 503,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,40 (br s, 2 H) 7,52 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 6,56 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,91 - 6,25 (m, 1 H) 4,67 - 4,71 (m, 1 H) 3,21 - 3,49 (m, 8 H) 2,67 - 2,79 (m, 4 H) 2,24 - 2,52 (m, 4 H) 1,85 - 1,93 (m, 3 H) 1,73 (br d, $J=3,67$ Hz, 4 H) 0,96 - 1,08 (m, 2 H) 0,65 - 0,73 (m, 2 H).

Schema 18, Compusul 136:



Etapa 1: 7-(4-(((3-fluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil: La o soluție de clorhidrat de 3-fluorpropan-1-amină (6,72 g, 56,18 mmol) și NaBH_3CN (3,92 g, 62,42 mmol) în MeOH (100 mL) a fost adăugată o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (10 g, 31,21 mmol) în MeOH (80 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h. Soluția rezultată a fost turnată în apă și apoi extrasă cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 366,0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Etapa 2: 7-(4-(((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(3-fluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil: La o soluție de 7-(4-(((3-fluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (12 g, 30,53 mmol) și 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (11,08 g, 39,70 mmol) în DCE (150 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (2,62 mL, 45,80 mmol), apoi $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9,71 g, 45,80 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi diluat cu NaHCO_3 saturat apos. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană pe alumină pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 615,5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 3: **2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoate de (S)-metil:** 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(3-fluorpropil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil (14 g, 21,41 mmol) a fost preluat în HCl 4 M în EtOAc (150 mL) și apoi agitat la rt timp de 16 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost preluat în apă și apoi spălat cu MTBE, și apoi ajustat la pH = 8 prin adăugare de 1 M NaOH, și apoi extras cu DCM. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 515,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil (4 g, 7,00 mmol) în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O (600 mL) s-a adăugat LiOH·H₂O (881 mg, 20,99 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 501,2 (M+H)⁺.

Etapa 5: **acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (4,8 g, 9,01 mmol) în i-PrOH (200 mL) a fost adăugat Pd(OH)₂/C 10% în greutate (7,41 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ (50 Psi) timp de 38 h și apoi filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 367,3 (M+H)⁺.

Etapa 6: **acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic:** La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 368 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (68 mg, 405 μmol) și NaHCO₃ (155 mg, 1,84 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 499,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,49 (br d, J=6,97 Hz, 1 H) 6,53 (br s, 1 H) 4,81 - 4,96 (m, 1 H) 4,63 (t,

$J=5,20$ Hz, 1 H) 4,51 (t, $J=5,26$ Hz, 1 H) 4,02 (s, 3 H) 3,18 - 3,49 (m, 8 H) 2,62 - 2,80 (m, 4 H) 2,33 - 2,60 (m, 2 H) 2,05 - 2,22 (m, 2 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 1,73 (br s, 4 H).

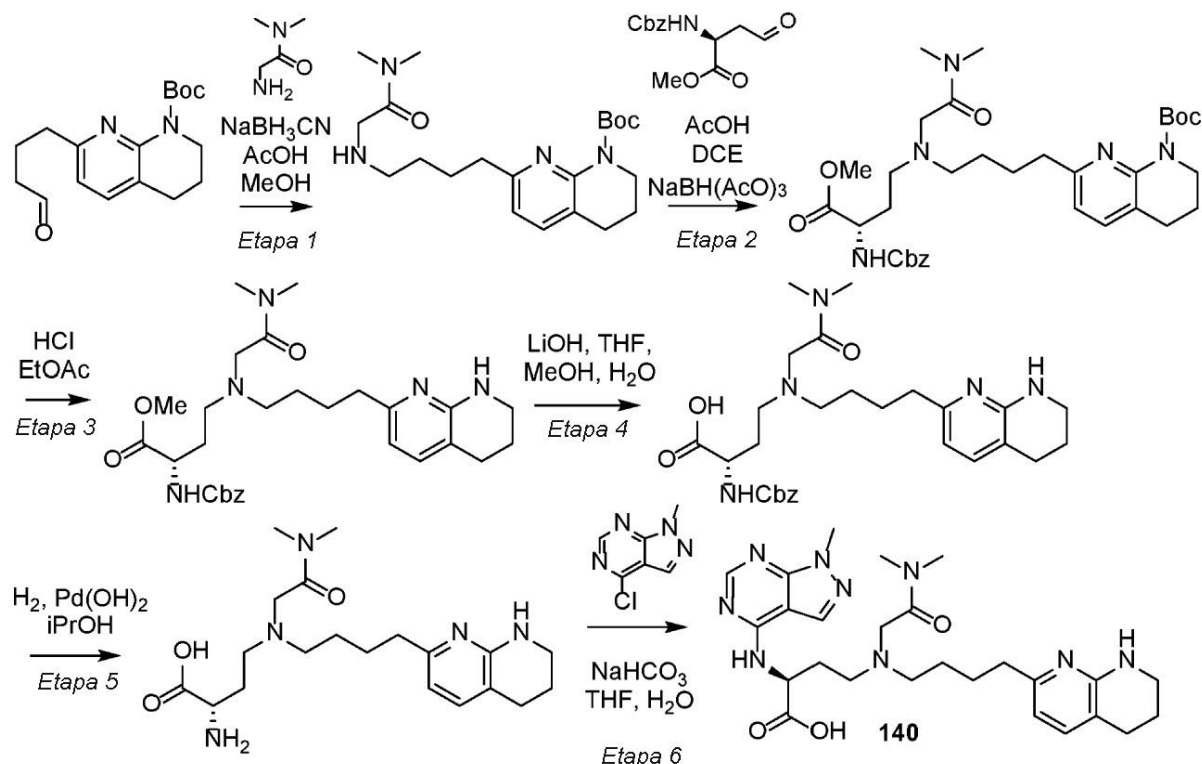
Compusul 137: acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 368 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (74 mg, 405 μ mol) și NaHCO₃ (155 mg, 1,84 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 513,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,57 (s, 2 H) 7,44 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,48 (dd, $J=3,85, 7,27$ Hz, 1 H) 4,52 - 4,62 (m, 2 H) 4,44 (br t, $J=4,34$ Hz, 1 H) 3,11 - 3,42 (m, 8 H) 2,57-2,72 (m, 4 H) 2,16 - 2,46 (m, 2 H) 1,94 - 2,12 (m, 2 H) 1,81 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,65 (br d, $J=2,69$ Hz, 4 H).

Compusul 138: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 270 μ mol) și 2-clorpirimidină-5-carbonitril (41 mg, 297 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (113 mg, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 548,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,27 - 8,63 (m, 2 H) 7,31 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 2 H) 6,78 - 6,88 (m, 2 H) 6,47 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,45 - 4,48 (m, 1 H) 4,12 (t, $J=5,20$ Hz, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 3,03 - 3,22 (m, 4 H) 2,81 - 2,92 (m, 2 H) 2,72 (br t, $J=6,24$ Hz, 2 H) 2,65 (br t, $J=7,76$ Hz, 2 H) 2,19 - 2,31 (m, 1 H) 2,03 - 2,17 (m, 1 H) 1,67 - 1,91 (m, 6 H).

Compusul 139: acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 270 μ mol) și 2-clorpirimidină-5-carbonitril (120 mg, 270 μ mol) și 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (54 mg, 297 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (113 mg, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 591,2 (M+H)⁺.

^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,25 - 8,61 (m, 2 H) 7,34 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 6,46 - 6,52 (m, 1 H) 4,45 (t, $J=6,14$ Hz, 1 H) 4,18 (t, $J=5,04$ Hz, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 2 H) 3,09 - 3,28 (m, 4 H) 2,91 - 3,08 (m, 2 H) 2,60 - 2,76 (m, 4 H) 2,28 (br d, $J=3,95$ Hz, 1 H) 2,15 (br d, $J=4,82$ Hz, 1 H) 1,72 - 1,93 (m, 6 H).

Schema 19, Compusul 140:



Etapa 1: 7-(4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de tert-butil: La un amestec de 2-amino-N,N-dimetilacetamidă (2,01 g, 19,71 mmol) în MeOH (10 mL) la 0°C s-a adăugat NaBH_3CN (1,24 g, 19,71 mmol), AcOH (1,13 mL, 19,71 mmol), apoi 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de tert-butil (3 g, 9,86 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 3 h. Amestecul de reacție a fost apoi turnat în NaHCO_3 saturat apos și apoi concentrat *in vid* pentru a îndepărta substanțele volatile. Stratul apos rămas a fost extras cu EtOAc și extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI $^+$): $m/z = 391,0$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-tert-butil: La un amestec de 7-(4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de tert-butil (1,68 g, 4,10 mmol) și 2-

(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (1,14 g, 4,30 mmol) în DCE (15 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (352 µL, 6,15 mmol), apoi NaBH(OAc)₃ (1,30 g, 6,15 mmol), şi amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul de reacţie a fost apoi turnat în NaHCO₃ saturat apos şi straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM şi extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, şi concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 640,5 (M+H)⁺.

Eta pa 3: **2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil:** 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terţ-butil (2,5 g, 3,91 mmol) a fost preluat în HCl 4 M în EtOAc (40 mL) şi soluţia rezultată a fost agitată la rt timp de 15 h şi apoi concentrată *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 540,4 (M+H)⁺.

Eta pa 4: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil (2,11 g, 3,91 mmol) în 2:2:1 THF/MeOH/H₂O (37,5 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (328 mg, 7,82 mmol) şi amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul de reacţie a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M şi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 526,2 (M+H)⁺.

Eta pa 5: **acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (2,06 g, 3,82 mmol) în i-PrOH (50 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (700 mg) şi amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ pe parcursul nopţii şi apoi amestecul de reacţie a fost filtrat şi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 392,4 (M+H)⁺.

Eta pa 6: **acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383

μmol) și 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (71 mg, 421 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 524,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,27 (br d, J=22 Hz, 2 H) 7,29 (br d, J=6,97 Hz, 1 H) 6,41 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 4,47 - 4,78 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,58 - 3,69 (m, 1 H) 3,50 (br d, J=15,04 Hz, 1 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 2,52 - 2,97 (m, 11 H) 2,13 - 2,32 (m, 2 H) 1,47 - 1,98 (m, 6 H).

Compusul 141: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μmol) și 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (70 mg, 383 μmol) în THF(2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 538,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, ethanol-*d*₄) δ ppm 8,52 (br s, 2 H) 7,28 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 6,45 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,49 (t, J=5,87 Hz, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 2,85 - 3,00 (m, 5 H) 2,69-2,83 (m, 4 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 2,23 (dq, J=13,68, 6,77 Hz, 1 H) 2,04 - 2,13 (m, 1 H) 1,90 (q, J=5,93 Hz, 2 H) 1,69 - 1,81 (m, 2 H) 1,59 - 1,66 (m, 2 H).

Compusul 142: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (2S)-2-amino-4-[2,2-difluoretil-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]amino]butanoic (200 mg, 486 μmol) și 4-clor-6-fenil-pirimidină (111 mg, 583 μmol) în THF (2 mL) H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (204 mg, 2,43 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 525,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,41 (br s, 1 H) 7,81 (br s, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,38 (br d, J=6,62 Hz, 1 H) 6,78 (s, 1 H) 6,53 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,76 - 6,12 (m, 1 H) 4,66 (br s, 1 H) 3,33 - 3,47 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 3 H) 2,56 - 2,78 (m, 7 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,09 (br s, 1 H) 1,75 - 1,96 (m, 4 H) 1,64 (q, J=6,39 Hz, 2 H).

Compusul 143: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 270 μ mol) și 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (50 mg, 324 μ mol) în THF (1,2 mL) și H₂O (0,3 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (113 mg, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 563,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,15 (s, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 7,27 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 1 H) 6,73 (br s, 2 H) 6,43 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,38 - 6,47 (m, 1 H) 4,11 (br s, 2 H) 3,36 (br s, 2 H) 3,27 (br s, 2 H) 2,92 - 3,14 (m, 3 H) 2,92 - 3,14 (m, 1 H) 2,87 (br s, 1 H) 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 2,54 - 2,76 (m, 1 H) 2,54 - 2,76 (m, 1 H) 2,37 (br d, J=5,73 Hz, 1 H) 2,06 - 2,23 (m, 1 H) 1,69 - 1,92 (m, 6 H) 1,63-1,88 (m, 1 H).

Compusul 144: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 270 μ mol) și 5-brom-2-clor-pirimidină (63 mg, 324 μ mol) în THF (1,2 mL) și H₂O (0,3 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (113 mg, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 601,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,17 (s, 2 H) 7,30 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,89-6,97 (m, 2 H) 6,79 - 6,87 (m, 2 H) 6,47 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,32 (t, J=6,06 Hz, 1 H) 4,14 (t, J=5,18 Hz, 2 H) 3,32 - 3,42 (m, 2 H) 3,00 - 3,25 (m, 4 H) 2,82 - 2,98 (m, 1 H) 2,91 (br s, 1 H) 2,58 - 2,75 (m, 4 H) 2,16 - 2,29 (m, 1 H) 2,00 - 2,15 (m, 1 H) 1,63 - 1,96 (m, 1 H) 1,63 - 1,96 (m, 5 H).

Compusul 145: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μ mol) și 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (84 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 538,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz,

ethanol-*d*₄) δ ppm 8,02 (br d, J=5,29 Hz, 1 H) 7,37 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,74 (br d, J=5,73 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,66 - 4,76 (m, 1 H) 3,67 (br d, J=15,88 Hz, 1 H) 3,47 (br d, J=15,21 Hz, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 2,93 - 3,05 (m, 4 H) 2,87 (s, 3 H) 2,67 - 2,83 (m, 6 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 2,03 - 2,27 (m, 2 H) 1,82 - 1,93 (m, 3 H) 1,50 - 1,82 (m, 2 H) 1,58 (br s, 1 H).

Compusul 146: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 486 μmol) și 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (81 mg, 583 μmol) în THF (1,6 mL) și H₂O (0,4 mL) a fost adăugat NaHCO₃ (204 mg, 2,43 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 489,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,02 (s, 2 H) 7,47 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,72-6,07 (m, 1 H) 4,44 (t, J=5,84 Hz, 1 H) 3,35 - 3,44 (m, 2 H) 2,63 - 2,85 (m, 9 H) 2,51 - 2,62 (m, 1 H) 1,98 - 2,18 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 4 H) 1,69 - 1,79 (m, 1 H) 1,58 (q, J=6,62 Hz, 2 H) 0,86-0,97 (m, 2 H) 0,53 - 0,67 (m, 2 H).

Compusul 147: acid (S)-4-(((3-fluoroxetan-3-il)metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (3-fluoroxetan-3-il)metanamină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 523,3; [M+H]⁺ găsită 523,3.

Compusul 148: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 149: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de trifluoracetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 217 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) a fost adăugat 2-clorpirimidină-5-carbonitril (33 mg, 239 μmol) și NaHCO₃ (55 mg, 651 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 450,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,58 (br s, 1 H) 8,47 (br s, 1 H) 7,36 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,50 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,42 (t, J=6,05 Hz, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 2 H) 2,93-3,12 (m, 2 H) 2,80 -

2,92 (m, 2 H) 2,74 (t, J=6,24 Hz, 2 H) 2,64 (br dd, J=7,83, 5,75 Hz, 2 H) 2,21 - 2,32 (m, 1 H) 2,00 - 2,18 (m, 2 H) 1,84 - 1,93 (m, 2 H) 1,66 - 1,82 (m, 4 H) 0,56 - 0,70 (m, 4 H).

Compusul 150: acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 151: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 152: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de 5-brom-2-fluor-pirimidină (42 mg, 239 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) a fost adăugat trifluoroacetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 217 μ mol) și NaHCO₃ (55 mg, 651 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 503,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,39 (s, 2 H) 7,49 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,52 (br d, J=6,24 Hz, 1 H) 4,52 (dd, J=8,93, 4,89 Hz, 1 H) 3,23 - 3,53 (m, 6 H) 2,58 - 2,90 (m, 5 H) 2,40 - 2,54 (m, 1 H) 2,23 - 2,39 (m, 1 H) 1,57 - 1,96 (m, 6 H) 0,84 - 1,05 (m, 4 H).

Compusul 153: acid 2-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 154: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

Trifluoroacetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 217 μ mol) a fost preluat în DMA (2 mL) și la acesta s-au adăugat DIPEA (189 μ L, 1,09 mmol) și 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (43 mg, 239 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 17 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 491,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,34 (br s, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,35 (br s, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,56 (br s, 1 H) 6,39 (br s, 1 H) 4,53 - 4,68 (m, 1 H) 3,14 - 3,57 (m, 6 H) 2,20 - 2,85 (m, 7 H) 1,47 - 1,94 (m, 6 H) 0,79 - 1,02 (m, 4 H).

Compusul 155: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 156: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de trifluoracetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 217 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 5-ciclopropil-2-fluor-pirimidină (33 mg, 239 μ mol) și NaHCO₃ (55 mg, 651 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 465,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ppm 8,36 (br s, 2 H) 7,50 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,63 (br t, J=6,66 Hz, 1 H) 3,26 - 3,51 (m, 6 H) 2,64 - 2,86 (m, 5 H) 2,48 (br s, 1 H) 2,33 (br s, 1 H) 1,63 - 1,96 (m, 7 H) 0,88 - 1,07 (m, 6 H) 0,62 - 0,75 (m, 2 H).

Compusul 157: acid 4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 158: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: Trifluoracetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 217 μ mol) a fost preluat în 4:1 THF/H₂O (2 mL) și la acesta au fost adăugate 4-clor-6-fenilpirimidină (46 mg, 239 μ mol) și NaHCO₃ (55 mg, 651 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 501,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₄): δ ppm 8,70 (s, 1 H) 7,76 (br d, J=7,50 Hz, 2 H) 7,57 - 7,71 (m, 3 H) 7,48 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,53 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,90 (br s, 1 H) 3,25 - 3,57 (m, 6 H) 2,26 - 2,87 (m, 7 H) 1,63 - 1,98 (m, 6 H) 0,99 (br s, 4 H).

Compusul 159: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (163, 324.41 μ mol) în 3:1 dioxan/H₂O (3 mL) s-au adăugat K₂CO₃ (90 mg, 649 μ mol), acid fenilboronic (99 mg, 811 μ mol), apoi Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 32 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 501,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,85 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,55 - 7,71 (m, 6 H) 6,66 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 5,13 (br s, 1 H)

3,46 - 3,60 (m, 3 H) 3,33 - 3,45 (m, 3 H) 2,74-3,04 (m, 5 H) 2,66 (br s, 1 H) 2,48 (br s, 1 H) 1,70 - 2,06 (m, 6 H) 0,92 - 1,23 (m, 4 H).

Compusul 160: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 161: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 162: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de trifluoracetat de acid (2S)-2-amino-4-[ciclopropil-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]amino]butanoic (100 mg, 217 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (189 μ L, 1,09 mmol), apoi 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (58 mg, 239 μ mol), și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 552,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 9,58 (br s, 1 H) 8,84 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,62 (br s, 1 H) 8,00 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,81 - 7,87 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 1 H) 7,54 (br s, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,21 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,36 (br d, J=7,21 Hz, 1 H) 4,93 (br s, 1 H) 3,12 - 3,29 (m, 3 H) 2,82 - 3,08 (m, 3 H) 2,46-2,66 (m, 5 H) 2,24 - 2,36 (m, 1 H) 2,06 (br s, 1 H) 1,75 (br dd, J=11,37, 5,50 Hz, 6 H) 0,43 -0,87 (m, 4 H).

Compusul 163: acid (S)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic: La un amestec de trifluoracetat de acid (S)-2-amino-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 217 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (40 mg, 239 μ mol) și NaHCO₃ (55 mg, 651 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 479,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,59 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 7,59 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,07 (br dd, J=8,25, 5,20 Hz, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,36 - 3,74 (m, 6 H) 2,48 - 3,05 (m, 7 H) 1,66 - 2,12 (m, 6 H) 0,94 - 1,31 (m, 4 H).

Compusul 164: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 165: acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 166: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 167: acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 168: acid 2-((5-bronwpirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 169: acid 2-((6 (1H pirazol-1 il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 170: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 171: acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 172: acid (S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic.

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 405 μ mol) și 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (75 mg, 445 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) a fost adăugat NaHCO₃ (170 mg, 2,02 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 503,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,38 - 8,68 (m, 2 H) 7,59 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 6,24 - 6,72 (m, 2 H) 5,02 - 5,17 (m, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,84 (br s, 2 H) 3,56-3,73 (m, 2 H) 3,49 - 3,53 (m, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H) 2,78 - 2,87 (m, 4 H) 2,48 - 2,74 (m, 2 H) 1,75 - 2,01 (m, 6 H).

Compusul 173: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 174: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 175: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 176: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 177: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 178: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 540 μ mol) și 3-clorpirazină-2-carbonitril (83 mg, 594 μ mol) în i-PrOH (4 mL) a fost adăugată DIPEA (470 μ L, 2,70 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 474,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,22 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,78 - 6,18 (m, 1 H) 4,62 (t, J=5,07 Hz, 1 H) 3,34 - 3,47 (m, 2 H) 2,54 - 2,92 (m, 1 H) 2,54 - 2,92 (m, 9 H) 2,10 - 2,27 (m, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 3 H) 1,79 (td, J=14,72, 6,50 Hz, 1 H) 1,46 - 1,68 (m, 2 H).

Compusul 179: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 180: acid 4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 181: acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (42 mg, 247 μ mol) și NaHCO₃ (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 529,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,41 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=19,93 Hz, 2 H) 7,01 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,48 (br s, 1 H) 6,20 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 4,71 - 4,83 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 2,96 - 3,07 (m, 1 H) 2,55 - 2,67 (m, 5 H) 2,13 - 2,44 (m, 7 H) 1,81 - 2,07 (m, 2 H) 1,74 (q, J=5,81 Hz, 2 H) 1,51 (q, J=7,34 Hz, 2 H) 1,28 - 1,42 (m, 2 H). Notă: acidul (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic a fost preparat într-o manieră analoagă cu Compusul 140.

Compusul 182: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (400 mg, 706 μmol) și 2-clorpirimidină-5-carbonitril (99 mg, 706 μmol) în THF (4 mL) și H_2O (1 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (59 mg, 706 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 50°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 500,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,65 - 8,78 (m, 2 H) 8,52 (br d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,04 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,48 (br s, 1 H) 6,23 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 3,24 (br s, 2 H) 3,01 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 2,54 - 2,69 (m, 5 H) 2,14 - 2,44 (m, 7 H) 1,90 - 2,00 (m, 1 H) 1,83 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 1,75 (q, $J=5,84$ Hz, 2 H) 1,51 (q, $J=7,37$ Hz, 2 H) 1,34 (br d, $J=4,40$ Hz, 2 H).

Compusul 183: acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μmol) în THF (4 mL) și H_2O (1 mL) au fost adăugate 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (50 mg, 272 μmol) și NaHCO_3 (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 543,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,53 (br s, 2 H) 7,48 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,55 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,52 (dd, $J=6,60, 5,26$ Hz, 1 H) 3,38 - 3,53 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 1 H) 2,41 - 2,80 (m, 12 H) 2,00 - 2,23 (m, 2 H) 1,87 - 1,98 (m, 2 H) 1,70 - 1,85 (m, 2 H) 1,58 (q, $J=7,00$ Hz, 2 H).

Compusul 184: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 185: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μmol) în THF (4 mL) și H_2O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-2-clorpirimidină (53 mg, 272 μmol) și NaHCO_3 (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 553,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,39 (s, 2 H) 7,71 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,42 (br s, 1 H) 6,22 (d,

J=7,21 Hz, 1 H) 4,27 - 4,37 (m, 1 H) 3,23 (br t, J=5,32 Hz, 2 H) 3,01 (br d, J=6,72 Hz, 1 H) 2,53 - 2,70 (m, 5 H) 2,14 - 2,47 (m, 7 H) 1,67 - 1,98 (m, 4 H) 1,51 (q, J=7,46 Hz, 2 H) 1,26 - 1,41 (m, 2 H).

Compusul 186: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 353 μ mol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (70 mg, 388 μ mol) și DIPEA (308 μ L, 1,77 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 541,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,51 (d, J=2,32 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,76 (d, J=1,22 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,99 (br s, 1 H) 6,49 - 6,57 (m, 2 H) 4,64 (br s, 1 H) 3,43 (br s, 2 H) 3,06 - 3,20 (m, 1 H) 2,57 - 2,82 (m, 10 H) 2,47 (br s, 2 H) 1,98 - 2,25 (m, 2 H) 1,72 - 1,94 (m, 4 H) 1,50 - 1,64 (m, 2 H).

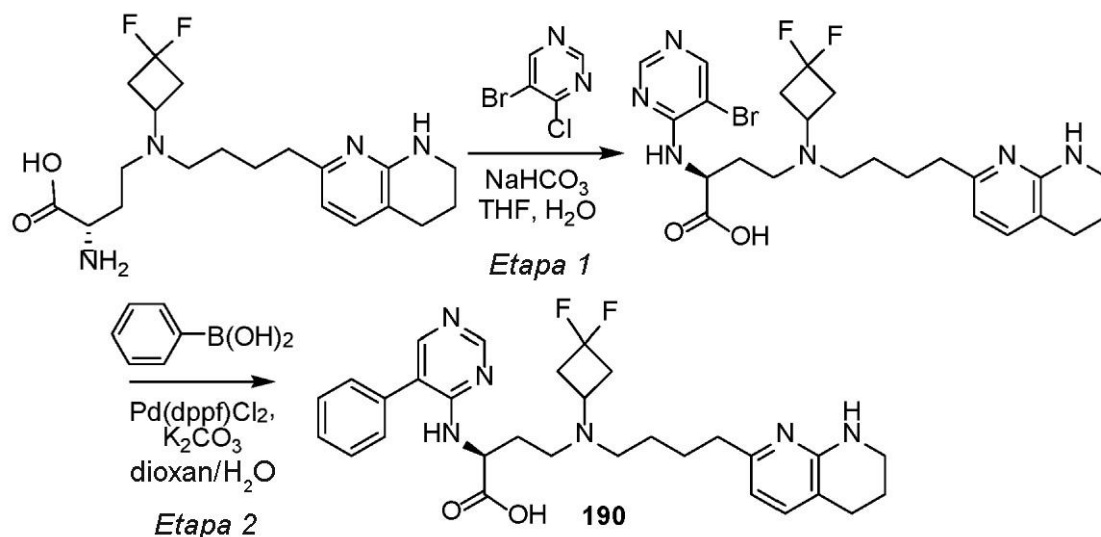
Compusul 187: acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (50 mg, 272 μ mol) și NaHCO₃ (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 543,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,11 (br d, J=6,24 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,74 (br d, J=5,50 Hz, 1 H) 6,56 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,70 (br s, 1 H) 3,46 (br s, 2 H) 3,06 - 3,19 (m, 1 H) 2,55 - 2,84 (m, 10 H) 2,41 (br s, 2 H) 2,18 (br s, 1 H) 1,65 - 2,05 (m, 5 H) 1,47 - 1,62 (m, 2 H).

Compusul 188: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 1-ciclopropil-4-fluorbenzen (38 mg, 272 μ mol) și NaHCO₃ (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 6 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 515,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,09 (s, 2 H) 7,45 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,42 (t, J=5,75 Hz, 1 H)

3,42 - 3,47 (m, 2 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 2,45 - 2,82 (m, 12 H) 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 1,86 - 1,96 (m, 2 H) 1,69 - 1,85 (m, 3 H) 1,52 - 1,62 (m, 2 H) 0,88-1,00 (m, 2 H) 0,57 - 0,67 (m, 2 H).

Compusul 189: *acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.*

Schema 20, Compusul 190:

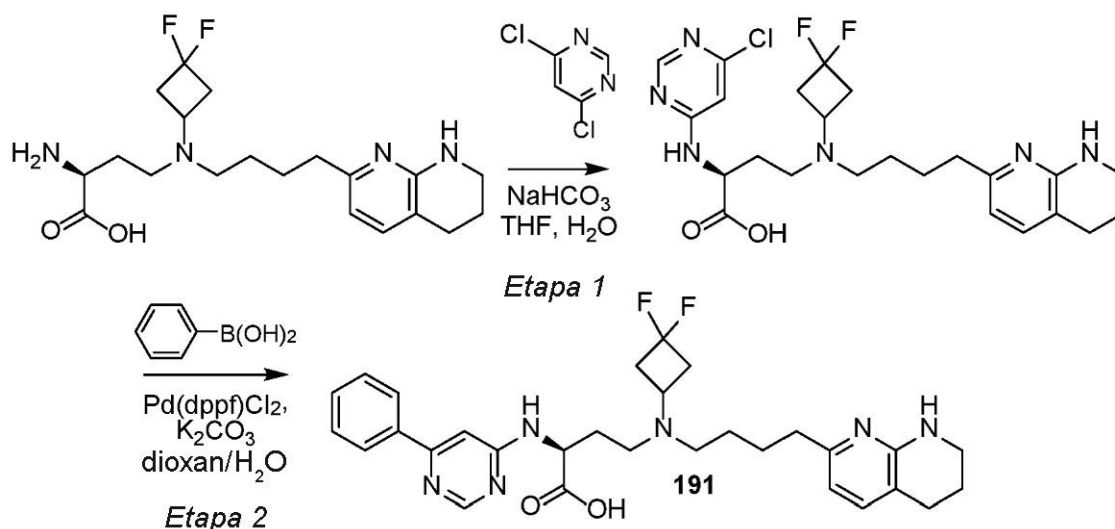


Etapa 1: *acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:* La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (53 mg, 272 μmol) și NaHCO₃ (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 553,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: *acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic:* La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (136 mg, 246 μmol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (45 mg, 369 μmol), K₂CO₃ (68 mg, 491 μmol) și Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 25 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 551,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,46 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 7,43 - 7,56 (m, 6 H) 6,53 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 4,64 (br t, *J*=4,95 Hz, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 2 H) 3,02 - 3,13 (m, 1 H) 2,47 - 2,81

(m, 10 H) 2,06 - 2,43 (m, 4 H) 1,92 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,64 (tq, $J=14,24$, 6,89 Hz, 2 H) 1,45 (q, $J=7,12$ Hz, 2 H).

Schema 21, Compusul 191:



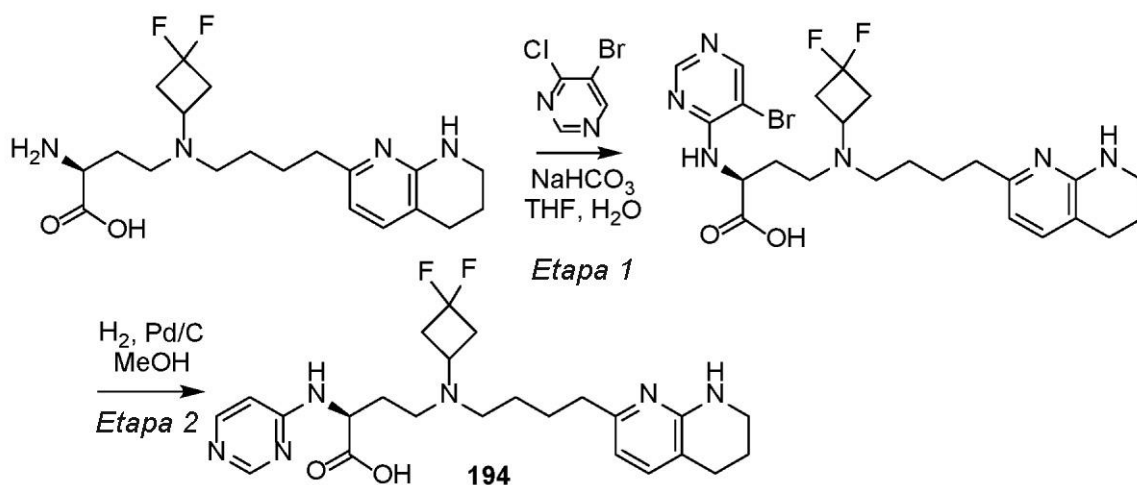
Etapa 1: acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 247 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4,6-diclorpirimidină (41 mg, 272 μmol) și NaHCO₃ (104 mg, 1,24 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 509,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (125 mg, 246 μmol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (45 mg, 368 μmol), K₂CO₃ (68 mg, 491 μmol) și Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 25 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 551,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,44 (d, $J=0,73$ Hz, 1 H) 7,88 (br s, 2 H) 7,42 - 7,52 (m, 4 H) 6,97 (br s, 1 H) 6,52 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,45 - 4,72 (m, 1 H) 3,36 - 3,51 (m, 2 H) 3,15 (br dd, $J=3,30$, 1,71 Hz, 1 H) 2,58 - 2,84 (m, 10 H) 2,34 - 2,53 (m, 2 H) 2,00 - 2,28 (m, 2 H) 1,72 - 1,94 (m, 4 H) 1,48 - 1,62 (m, 2 H).

Compusul 192: acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 353 μmol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-2-fenilpirimidină (82 mg, 388 μmol) și DIPEA (308 μL , 1,77 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 16 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 551,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,09 - 8,28 (m, 3 H) 7,36 - 7,47 (m, 4 H) 6,49 (br d, J =7,21 Hz, 2 H) 4,78 (br s, 1 H) 3,29 (br d, J =5,26 Hz, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 2,57 - 2,84 (m, 10 H) 2,46 (br s, 2 H) 2,23 (br s, 1 H) 2,05 (br d, J =4,89 Hz, 1 H) 1,71 - 1,90 (m, 4 H) 1,51 - 1,66 (m, 2 H).

Compusul 193: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 353 μmol) în i-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (54 mg, 388 μmol) și DIPEA (308 μL , 1,77 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 500,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,26 (d, J =2,32 Hz, 1 H) 7,88 (d, J =2,45 Hz, 1 H) 7,48 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,56 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 4,58 (t, J =5,26 Hz, 1 H) 3,38 - 3,49 (m, 2 H) 3,08 - 3,20 (m, 1 H) 2,55-2,84 (m, 12 H) 2,08 - 2,27 (m, 2 H) 1,74 - 1,97 (m, 4 H) 1,59 (q, J =7,31 Hz, 2 H).

Schema 22, Compusul 194:



Etapa 1: acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4 il) amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de

acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (300 mg, 530 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (113 mg, 583 μ mol) și NaHCO₃ (222 mg, 2,65 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 552,9 (M+H)⁺.

Etapă 2: **acid (S)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorciclobutil) (4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (293 mg, 529 μ mol) în MeOH (10 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (200 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 3 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 475,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 (s, 1 H) 8,05 (br d, *J*=5,50 Hz, 1 H) 7,61 (br s, 1 H) 7,04 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,55 (br d, *J*=13,57 Hz, 2 H) 6,24 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 4,48 (br s, 1 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,01 (br d, *J*=6,11 Hz, 1 H) 2,60 (br t, *J*=6,05 Hz, 4 H) 2,17 - 2,48 (m, 8 H) 1,93 (br dd, *J*=13,27, 4,95 Hz, 1 H) 1,68 - 1,83 (m, 3 H) 1,52 (q, *J*=7,37 Hz, 2 H) 1,28 - 1,42 (m, 2 H).

Compusul 195: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic: La o soluție de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (100 mg, 230 μ mol) și 2-clor-5-metil-pirimidină (25 mg, 192 μ mol) în t-AmOH (2 mL) au fost adăugate 2,0M t-BuONa în THF (192 μ L, 384 μ mol) și tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 14 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da intermediarul 4-(((S)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 80 mg, 152 μ mol s-au preluat în DCM (2 mL) la care s-a adăugat TFA (165 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 471,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,57 (br s, 2 H) 7,60 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 6,67 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 4,81 - 4,86 (m, 1 H) 3,86 (br s, 1 H) 3,41 - 3,59 (m, 4 H) 3,39 (s, 3 H) 3,33 - 3,38 (m, 1 H) 3,12 - 3,30 (m, 3

H) 2,76 - 2,86 (m, 4 H) 2,54 (br s, 1 H) 2,39 (br d, $J=8,82$ Hz, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 1,76 - 1,99 (m, 6 H) 1,22 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

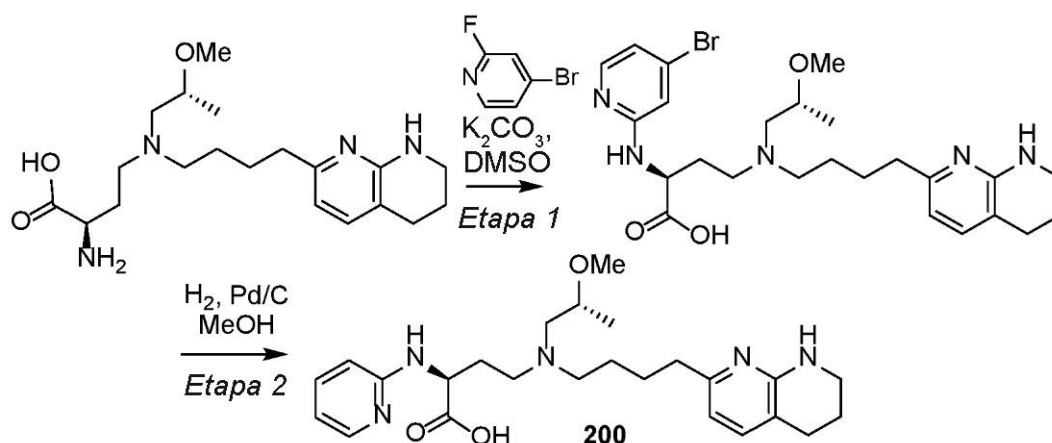
Compusul 196: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (100 mg, 230,09 μ mol) și 3-brompiridină (30 mg, 192 μ mol) în t-AmOH (2 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (192 μ L, 384 μ mol) și tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μ mol) și tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 14 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI⁺): m/z = 512,3 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 80 mg, 156 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (200 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 456,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,93 (dd, $J=11,03$, 2,65 Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=4,63$ Hz, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 2 H) 7,03 (td, $J=8,99$, 1,43 Hz, 1 H) 6,42 (dd, $J=7,39$, 1,87 Hz, 1 H) 3,90 (t, $J=5,84$ Hz, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,36 (br dd, $J=11,03$, 5,95 Hz, 3 H) 3,27 - 3,31 (m, 3 H) 3,08 - 3,25 (m, 2 H) 2,94 - 3,06 (m, 3 H) 2,69 (q, $J=6,10$ Hz, 2 H) 2,60 (br s, 2 H) 2,05 - 2,23 (m, 2 H) 1,81-1,90 (m, 2 H) 1,67 - 1,79 (m, 4 H) 1,16 (dd, $J=9,92$, 5,95 Hz, 3 H).

Compusul 197: acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 198: acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 199: acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Schema 23, Compusul 200:



Etapa 1: acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (300 mg, 723 μmol) și 4-brom-2-fluorpiridină (140 mg, 795 μmol) în DMSO (4 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (500 mg, 3,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 130°C timp de 3 h și apoi lăsat să se răcească la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 534,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 374 μmol) în MeOH (5 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (39 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 12 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 456,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,92 (d, $J=5,07$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,49 (m, 1 H) 7,15 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,58 - 6,67 (m, 2 H) 6,37 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,19 (t, $J=6,28$ Hz, 1 H) 3,79 (ddd, $J=9,65, 6,23, 3,09$ Hz, 1 H) 3,35 - 3,40 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,28 (br d, $J=5,29$ Hz, 1 H) 3,08 - 3,23 (m, 3 H) 2,97 - 3,06 (m, 2 H) 2,70 (t, $J=6,17$ Hz, 2 H) 2,55 (br t, $J=6,84$ Hz, 2 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 1,93 - 2,04 (m, 1 H) 1,87 (q, $J=5,95$ Hz, 2 H) 1,63 - 1,74 (m, 4 H) 1,21 (d, $J=6,17$ Hz, 3 H).

Compusul 201: acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 202: acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 203: acid 2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 204: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (101 mg, 232 μmol) și 4-clor-2-metoxipirimidină (28 mg, 194 μmol) în t-AmOH (2 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (194 μL, 388 μL) și tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 543,4 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 100 mg, 184 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL), s-a adăugat TFA (333 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 3 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 487,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (br s, 1 H) 7,47 - 7,62 (m, 1 H) 7,01 (br d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,35 (br d, J=13,57 Hz, 1 H) 6,18 - 6,28 (m, 2 H) 4,31 (br s, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,23 (br s, 2 H) 3,19 (s, 4 H) 2,67 (br s, 1 H) 2,59 (br t, J=6,11 Hz, 4 H) 2,31 - 2,43 (m, 5 H) 1,86 - 1,97 (m, 1 H) 1,71 - 1,78 (m, 3 H) 1,54 (br dd, J=14,73, 7,40 Hz, 2 H) 1,41 (br d, J=7,21 Hz, 2 H) 1,03 (t, J=5,50 Hz, 3 H).

Compusul 205: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (203 mg, 467 μmol), 2-clor-6-metil-pirazină (50 mg, 389 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat 2,0M NaO-tBu (389 μL, 778 μmol) apoi tBuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 527,3 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 260 mg, 494 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (1,5 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 471,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,11 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,60 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,28

Hz, 1 H) 4,80 - 4,87 (m, 1 H) 3,85 (br d, $J=2,87$ Hz, 1 H) 3,41 - 3,56 (m, 4 H) 3,39 (dd, $J=2,65$, 1,76 Hz, 3 H) 3,32 - 3,38 (m, 1 H) 3,13 - 3,30 (m, 3 H) 2,77 - 2,85 (m, 4 H) 2,54 - 2,58 (m, 3 H) 2,44 - 2,54 (m, 1 H) 2,29 - 2,42 (m, 1 H) 1,95 (q, $J=5,84$ Hz, 2 H) 1,81 (br d, $J=4,63$ Hz, 4 H) 1,23 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

Compusul 206: *acid 2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.*

Compusul 207: *acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.*

Compusul 208: *acid 2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.*

Compusul 209: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic:* La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (149 mg, 344 μmol) și 4-clor-7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (48 mg, 286,40 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (286 μL , 572 μmol) și tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 566,5 ($M+H$)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 80 mg, 141 μmol , s-au preluat în DCM (1 mL) și TFA (400 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin SFC chirală pentru a da o primă fracție care conține compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 510,3 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,18 (s, 1 H) 7,19 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,08 (d, $J=3,53$ Hz, 1 H) 6,59 (d, $J=3,53$ Hz, 1 H) 6,40 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,61 (t, $J=6,17$ Hz, 1 H) 3,76 (s, 4 H) 3,34 - 3,40 (m, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 3,22 - 3,29 (m, 1 H) 2,99 - 3,19 (m, 4 H) 2,69 (t, $J=6,17$ Hz, 2 H) 2,58 (br s, 2 H) 2,32 - 2,43 (m, 1 H) 2,11 - 2,21 (m, 1 H) 1,86 (dt, $J=11,52$, 6,04 Hz, 2 H) 1,74 (br s, 4 H) 1,16 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

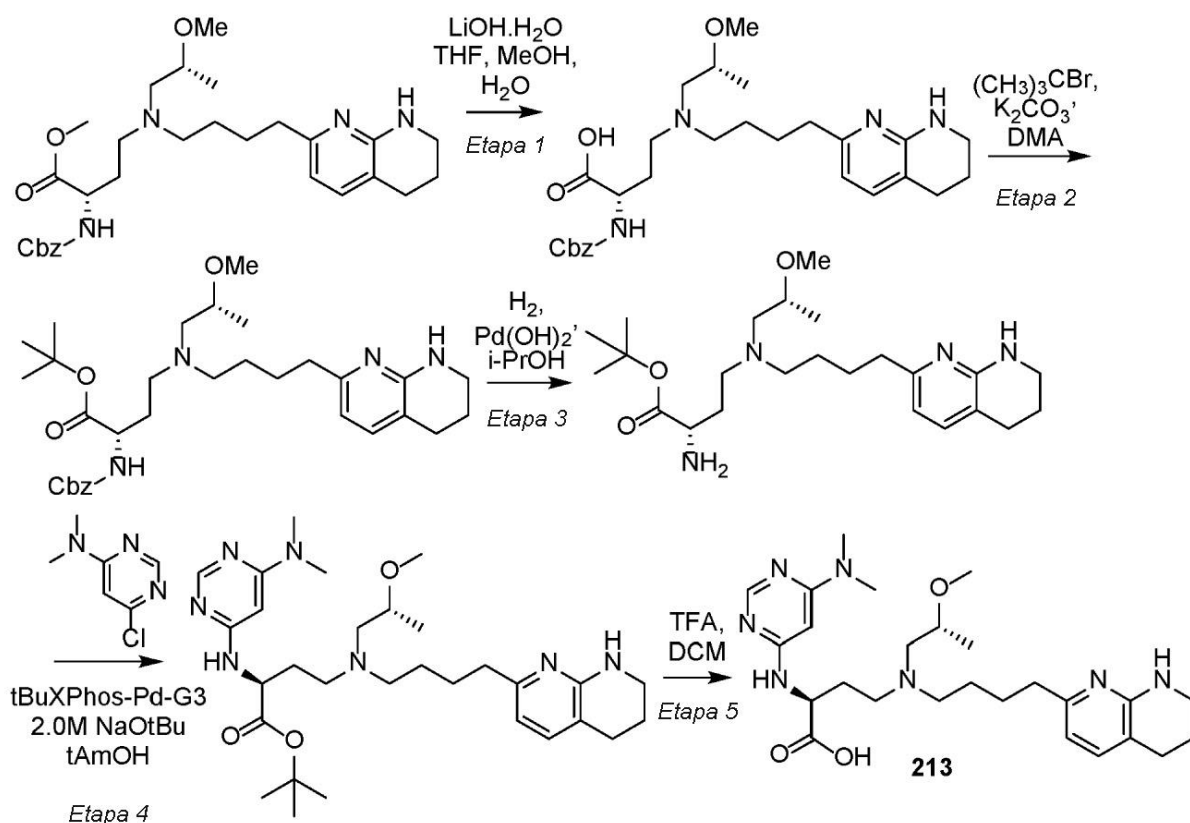
Compusul 210: *acid (R)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:* La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (153 mg, 352 μmol) și 4-terț-butil-6-clor-pirimidină

(50 mg, 293 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (293 μ L, 586 mmol) apoi tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 569,6 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 75 mg, 132 μ mol, s-au preluat în DCM (1 mL) și TFA (400 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin SFC chirală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 513,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 7,20 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,41 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,42 (br s, 1 H) 3,70 (br s, 1 H) 3,35-3,40 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,25 (br s, 1 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 2,92 - 3,10 (m, 4 H) 2,70 (t, J=6,17 Hz, 2 H) 2,59 (br t, J=6,95 Hz, 2 H) 2,24 (dq, J=14,22, 7,09 Hz, 1 H) 2,06 (br dd, J=14,22, 5,62 Hz, 1 H) 1,83 - 1,91 (m, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,26 (s, 9 H) 1,16 (d, J=6,17 Hz, 3 H).

Compusul 211: acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 212: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Schema 24, Compusul 213:



Etapa 1: acid (S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de metil (1 g, 1,90 mmol) în 1:1:1 H₂O/THF/MeOH (9 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (159 mg, 3,80 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de AcOH și a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 513,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: 2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil: La o soluție de acetat de acid (S)-2-(((benziloxy)carbonyl)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (300 mg, 524 μmol) în DMA (4 mL) au fost adăugate clorură de benziltriethylamoniu (119 mg, 524 μmol), K₂CO₃ (1,88 g, 13,62 mmol), 2-brom-2-metilpropan (2,92 mL, 25,14 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 55°C timp de 18 h și apoi lăsat să se răcească la rt. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 569,3 (M+H)⁺.

Etapa 3: **(S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil:** La o soluție de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (107 mg, 188 μmol) în *i*-PrOH (2 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (26 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ la rt timp de 15 h. Amestecul a fost filtrat și concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 435,5 (M+H)⁺.

Etapa 4: **2-(((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (152 mg, 349 μmol) și 6-clor-N,N-dimetil-pirimidin-4-amină (46 mg, 291 μmol) în *t*-AmOH (3 mL) s-a adăugat *t*-BuONa 2,0 M în THF (291 μL, 582 μmol), apoi *t*BuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 556,6 (M+H)⁺.

Etapa 5: **acid (S)-2-(((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** 2-(((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (80 mg, 144 μmol) a fost preluat în DCM (1 mL) și TFA (200 μL) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 6 h la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin SFC chirală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 500,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,00 (s, 1 H) 7,21 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 6,42 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 5,58 (s, 1 H) 4,22 (br t, *J*=5,18 Hz, 1 H) 3,74 (ddd, *J*=9,37, 6,17, 3,42 Hz, 1 H) 3,36 - 3,40 (m, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,16 - 3,29 (m, 2 H) 3,04 - 3,14 (m, 3 H) 3,02 (s, 6 H) 2,96 - 3,01 (m, 1 H) 2,70 (t, *J*=6,17 Hz, 2 H) 2,60 (br t, *J*=6,73 Hz, 2 H) 2,19 - 2,30 (m, 1 H) 2,03 (br dd, *J*=14,66, 5,84 Hz, 1 H) 1,87 (q, *J*=5,95 Hz, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,17 (d, *J*=5,95 Hz, 3 H).

Compusul 214: acid 2-(((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 215: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)

butanoat de terț-butil (203 mg, 467 μ mol), 2-clorchinoxalină (64 mg, 389 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (389 μ L, 778 μ mol), apoi tBuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μ mol), amestecul rezultat a fost agitat timp de 15 h la 100°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoat de (S)-izopropil, LCMS (ESI+): m/z = 563,3 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 300 mg, 533 μ mol) în DCM (2 mL) și TFA (1,60 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 507,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,33 (d, J=9,70 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,33-7,40 (m, 1 H) 7,15 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,36 (t, J=6,84 Hz, 1 H) 4,56 (t, J=5,73 Hz, 1 H) 3,69-3,84 (m, 1 H) 3,35 - 3,45 (m, 1 H) 3,32 - 3,35 (m, 3 H) 3,02 - 3,30 (m, 5 H) 2,93 - 3,02 (m, 2 H) 2,65 (q, J=6,25 Hz, 2 H) 2,55 (br d, J=5,29 Hz, 2 H) 2,27 - 2,44 (m, 1 H) 2,18 (td, J=9,76, 5,18 Hz, 1 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 1,71 (br d, J=5,73 Hz, 4 H) 1,16 (dd, J=15,10, 6,06 Hz, 3 H).

Compusul 216: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 217: acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 218: acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 219: acid 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 220: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (203 mg, 467 μ mol), 4-clor-6-metil-2-(4-piridil)pirimidină (80 mg, 389 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat NaO-tBu 2,0 M (389 μ L, 778 μ mol), apoi [2-(2-aminofenil)fenil]-metilsulfoniloxipaladiu;diterț-butil-[2-(2,4,6-triizopropilfenil)fenil]fosfan (31 mg, 39 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino) butanoat de (S)-terț-

butil, LCMS (ESI+): $m/z = 604,3$ ($M+H$)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 270 mg, 447 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL), și TFA (1.4) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 548,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,61 (br s, 2 H) 8,27 (d, $J=5,73$ Hz, 2 H) 7,52 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,55 (s, 1 H) 4,64 (br s, 1 H) 3,88 (br s, 1 H) 3,71 (br t, $J=10,03$ Hz, 1 H) 3,60 (br s, 1 H) 3,37 - 3,51 (m, 4 H) 3,35 (s, 3 H) 3,14 - 3,28 (m, 2 H) 2,72 - 2,83 (m, 4 H) 2,61 (br s, 1 H) 2,41 (s, 3 H) 2,21 (br d, $J=11,69$ Hz, 1 H) 1,75 - 2,07 (m, 6 H) 1,24 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

Compusul 221: acid 4-(((*R*)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 222: acid (*S*)-4-(((*R*)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de (*S*)-2-amino-4-(((*R*)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (199 mg, 457 μ mol) și 2-clor-6-(4-piridil)pirazină (73 mg, 381 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (381 μ L, 762 μ mol) și apoi tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg, 38 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((*R*)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoat de (*S*)-terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 590,5$ ($M+H$)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 270 mg, 458 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (1,4 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 534,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,96 (d, $J=5,87$ Hz, 2 H) 8,70 - 8,82 (m, 3 H) 8,33 - 8,37 (m, 1 H) 7,60 (d, $J=6,72$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,80 - 4,86 (m, 1 H) 3,85 (br d, $J=2,45$ Hz, 1 H) 3,44 - 3,58 (m, 4 H) 3,32 - 3,44 (m, 5 H) 3,27 (br d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 3,14 - 3,24 (m, 1 H) 2,75 - 2,86 (m, 4 H) 2,47 - 2,62 (m, 1 H) 2,31 - 2,46 (m, 1 H) 1,95 (dt, $J=11,68, 6,02$ Hz, 2 H) 1,74 - 1,90 (m, 4 H) 1,21 (d, $J=5,99$ Hz, 3 H).

Compusul 223: acid (*S*)-4-(((*R*)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 224: acid (*S*)-4-(((*R*)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic: La un amestec

de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (200 mg, 460 μmol) și 2-clor-6-fenil-pirazină (73 mg, 383 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat NaO-tBu 2,0M (382 μL, 764 μmol), apoi tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg, 38 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 589,5 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 280 mg, 476 μmol s-au preluat în DCM (2 mL), și TFA (1,1 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,21 (s, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 3 H) 7,23 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,43 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,54 (dd, J=7,17, 4,74 Hz, 1 H) 3,69 - 3,79 (m, 1 H) 3,32 - 3,48 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 2,98 - 3,15 (m, 4 H) 2,56 - 2,70 (m, 4 H) 2,30 - 2,42 (m, 1 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 1,70 - 1,86 (m, 6 H) 1,13 (d, J=6,17 Hz, 3 H).

Compușii 225: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)butanoic.

Compusul 226: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 227: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)butanoic.

Compusul 228: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (150 mg, 345 μmol) și 2-clorbenzo[d]tiazol (49 mg, 288 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (288 μL, 576 μmol), apoi tBuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μmol), și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 14 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 568,5 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 100 mg, 176 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (200 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă

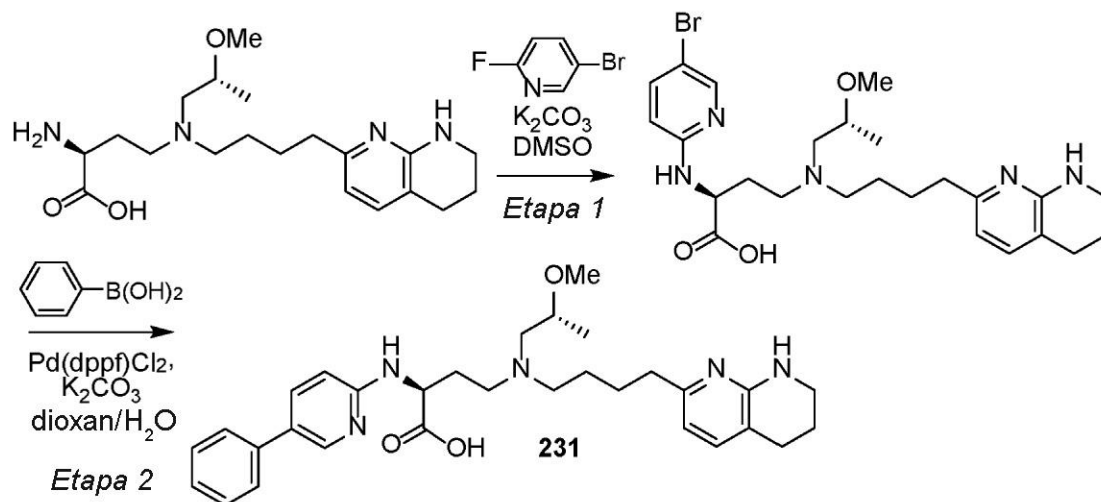
pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 512,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,86 (d, $J=7,95$ Hz, 1 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 7,59 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 6,66 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,86 - 4,88 (m, 1 H) 3,83 - 3,94 (m, 1 H) 3,60 (br d, $J=17,12$ Hz, 1 H) 3,49 - 3,52 (m, 2 H) 3,48 (br s, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 3,35 (br s, 2 H) 3,23 (br d, $J=6,97$ Hz, 2 H) 2,77 - 2,85 (m, 4 H) 2,55 - 2,67 (m, 1 H) 2,48 (br s, 1 H) 1,76 - 1,98 (m, 6 H) 1,23 (d, $J=5,87$ Hz, 3 H).

Compusul 229: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic. La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 264 μ mol) și 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (49 mg, 291 μ mol) în THF (2 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (111 mg, 1.32 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 511,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,60 (br d, $J=11,49$ Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,54 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 5,03 - 5,13 (m, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,81 - 3,95 (m, 1 H) 3,57 (br s, 1 H) 3,49 - 3,53 (m, 2 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 3,15 - 3,30 (m, 2 H) 2,73 - 2,87 (m, 4 H) 2,47 - 2,72 (m, 2 H) 1,76 - 1,99 (m, 6 H) 1,23 (d, $J=5,75$ Hz, 3 H).

Compusul 230: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (199 mg, 458 μ mol) și 6-clor-9H-purină (59 mg, 382 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (382 μ L, 764 μ mol), apoi tBuXPhos-Pd-G3 (30 mg, 38 μ mol), și amestecul rezultat a fost agitat timp de 15 h la 100°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 2-((9H-purin-6-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 553,5$ ($M+H$)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 270 mg, 489 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (512 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut rezultat a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 497,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,26 (d, $J=2,08$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J=3,06$ Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 6,39 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,63 (br s, 1 H) 3,67 - 3,87 (m, 1 H) 3,35 - 3,39 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H)

3,18 - 3,29 (m, 2 H) 2,99 - 3,18 (m, 4 H) 2,69 (q, $J=5,62$ Hz, 2 H) 2,57 (br s, 2 H) 2,28 - 2,49 (m, 1 H) 2,14 - 2,26 (m, 1 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,18 (dd, $J=15,47, 6,05$ Hz, 3 H).

Schema 25, Compusul 231:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-bromopiridin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (300 mg, 723 μ mol) și 5-brom-2-fluorpiridină (140 mg, 795 μ mol) în DMSO (4 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (500 mg, 3,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 130°C timp de 3 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a permite obținerea compusului din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 534,3$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic**. La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopiridin-2-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 187 μ mol) și acid fenilboronic (46 mg, 374 μ mol) în dioxan (1 mL) și H_2O (0,25 mL) s-au adăugat K_2CO_3 (129 mg, 936 μ mol) și $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15 mg, 19 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a permite obținerea compusului din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 532,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,37 (dd, $J=9,37, 2,09$ Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,65 (d, $J=7,28$ Hz, 2 H) 7,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,40 (br d, $J=9,26$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,80 - 4,85 (m, 1 H) 3,89 (br s, 1 H) 3,58 (br s, 1 H) 3,43 - 3,54 (m, 3 H) 3,41 (s, 3 H) 3,35 (br s, 2 H)

3,17 - 3,30 (m, 2 H) 2,82 (br d, $J=5,73$ Hz, 4 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,37-2,50 (m, 1 H) 1,78 - 1,98 (m, 6 H) 1,24 (d, $J=6,17$ Hz, 3 H).

Compusul 232: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 233: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de terț-butil (104 mg, 240 μ mol) și 3-brom-1-metil-1H-indazol (42 mg, 200 μ mol) în THF (2 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (200 μ L, 400 μ mol), apoi tBuXPhos-Pd-G3 (16 mg, 20 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 509,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,73 (d, $J=8,07$ Hz, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 6,99 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,91 (td, $J=7,21$, 1,10 Hz, 1 H) 6,30 (br d, $J=11,62$ Hz, 1 H) 6,20 (dd, $J=7,27$, 5,32 Hz, 1 H) 4,13 (q, $J=6,28$ Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,43 (br d, $J=6,11$ Hz, 1 H) 3,20 - 3,23 (m, 2 H) 3,17 (d, $J=9,78$ Hz, 3 H) 2,73 - 2,87 (m, 1 H) 2,53 - 2,73 (m, 5 H) 2,31 - 2,46 (m, 4 H) 1,83 - 2,02 (m, 2 H) 1,68 - 1,78 (m, 2 H) 1,36 - 1,62 (m, 4 H) 1,03 (t, $J=6,60$ Hz, 3 H).

Compusul 234: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 235: acid 2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 236: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 223 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (94 mg, 1,11 mmol), apoi 2-clorpirimidină-5-carbonitril (37 mg, 267 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 516,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,63 (s, 2 H) 7,59 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,75-4,82 (m, 1 H) 3,66 - 3,84 (m, 4 H) 3,32 - 3,55 (m, 6 H) 3,13 (s, 3 H) 2,75 - 2,85 (m, 4 H) 2,30-2,55 (m, 2 H) 1,96 (q, $J=5,84$ Hz, 2 H) 1,83 (br s, 4 H).

Compusul 237: acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 238: acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 239: acid 2-((5-bromopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 240: acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 241: acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 242: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 243: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 223 μ mol) în i-PrOH (2 mL) s-a adăugat DIPEA (194 μ L, 1,11 mmol), apoi 3-clorpirazină-2-carbonitril (35 mg, 251 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 516,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,30 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,81 - 4,85 (m, 1 H) 3,65 - 3,83 (m, 4 H) 3,32 - 3,54 (m, 6 H) 3,12 (s, 3 H) 2,76 - 2,86 (m, 4 H) 2,51 - 2,61 (m, 1 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 1,92 - 2,00 (m, 2 H) 1,82 (br d, J=6,17 Hz, 4 H).

Compusul 244: acid 4-((2-(metilsulfonil)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 245: acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 246: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 2-clorpirimidină-5-carbonitril (49 mg, 353 μ mol) și NaHCO₃ (135 mg, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vacuo*.

Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 488,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,59 (s, 2 H) 7,47 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 5,86 - 6,21 (m, 1 H) 4,58 (dd, $J=5,38$, 8,07 Hz, 1 H) 3,13 - 3,46 (m, 8 H) 2,56 - 2,80 (m, 4 H) 2,18-2,44 (m, 4 H) 1,78 - 1,88 (m, 2 H) 1,57 - 1,75 (m, 4 H).

Compusul 247: acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 248: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (55 mg, 353 μ mol) și NaHCO₃ (135 mg, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 503,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,21 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 7,37 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,78 - 6,17 (m, 1 H) 4,86 (br s, 1 H) 3,42 (br s, 2 H) 2,63 - 3,09 (m, 10 H) 2,26 - 2,42 (m, 1 H) 1,97 - 2,20 (m, 3 H) 1,57 - 1,96 (m, 6 H).

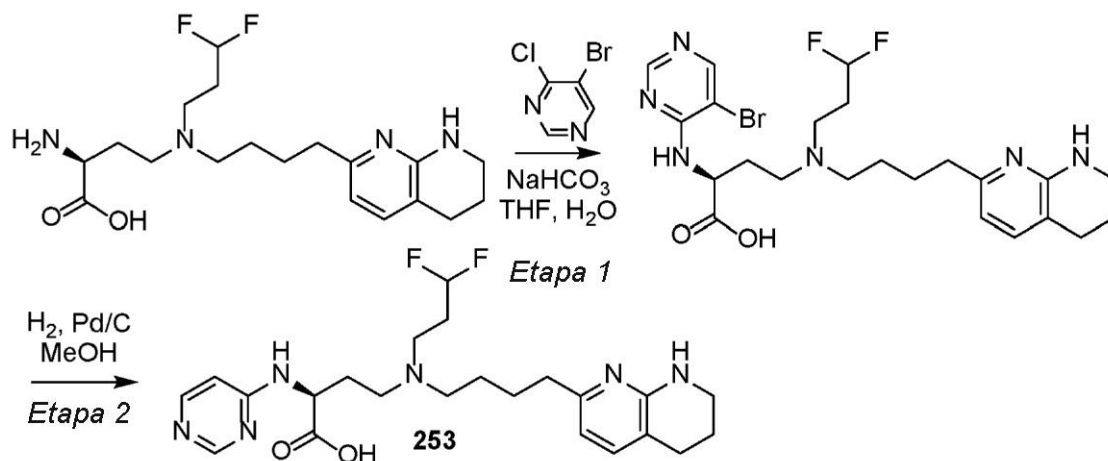
Compusul 249: acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 250: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (64 mg, 353 μ mol) și DIPEA (280 μ L, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 16 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 529,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,52 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 8,30 (br s, 1 H) 7,77 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,32 (br d, $J=6,60$ Hz, 1 H) 6,96 (br s, 1 H) 6,47 - 6,58 (m, 2 H) 5,83 - 6,16 (m, 1 H) 4,39 - 4,62 (m, 1 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 2,65 - 2,96 (m, 10 H) 2,03 - 2,26 (m, 4 H) 1,84 (br d, $J=17,12$ Hz, 4 H) 1,63 - 1,74 (m, 2 H).

Compusul 251: acid 4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 252: acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Schema 26, Compusul 253:



Etapa 1: acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (73 mg, 378 μ mol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 60°C timp de 17 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost utilizat fără purificare ulterioară. LCMS (ESI+): m/z = 540,9 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (186 mg, 344 μ mol) în MeOH (10 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (100 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 16 h. Amestecul a fost filtrat și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 463,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 8,00 (br s, 1H) 7,35 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,57 (br d, J=4,52 Hz, 1 H) 6,49 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,80 - 6,13 (m, 1 H) 4,54 (br s, 1 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 2,58 - 3,01 (m, 10 H) 1,61 - 2,26 (m, 10 H).

Compusul 254: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un

amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în i-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (49 mg, 353 μ mol) și DIPEA (280 μ L, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 488,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,25 (d, J =2,45 Hz, 1 H) 7,88 (d, J =2,45 Hz, 1 H) 7,39 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,52 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 5,81-6,16 (m, 1 H) 4,57 (t, J =5,38 Hz, 1 H) 3,39-3,47 (m, 1 H) 3,39-3,47 (m, 1 H) 2,90-3,02 (m, 2 H) 2,64-2,82 (m, 8 H) 2,08-2,30 (m, 4 H) 1,74-1,94 (m, 4 H) 1,59-1,69 (m, 2H).

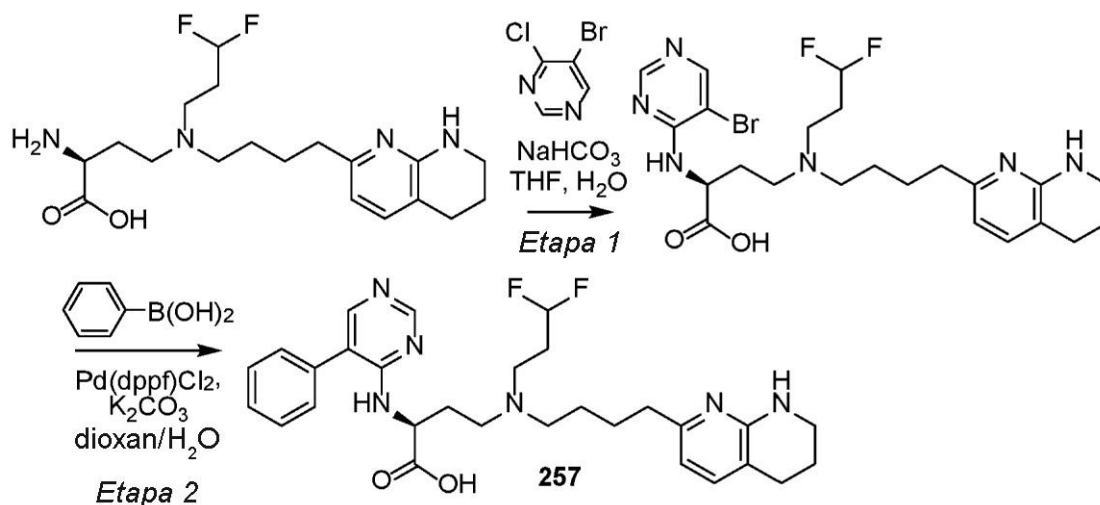
Compusul 255: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (66 mg, 353 μ mol) și NaHCO₃ (134,93 mg, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 517,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,21 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 7,38 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,50 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 5,73-6,17 (m, 1 H) 4,76-4,87 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 3,43 (br t, J =5,07 Hz, 2 H) 2,59-3,07 (m, 10 H) 2,26-2,45 (m, 1 H) 1,61-2,19 (m, 9 H).

Compusul 256: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (95 mg, 353 μ mol) și DIPEA (280 μ L, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 16 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 590,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,55 (dd, J =0,67, 2,02 Hz, 1 H) 8,81 (td, J =1,91, 8,04 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J =1,71, 4,89 Hz, 1 H) 8,12 (d, J =7,58 Hz, 1 H) 7,76-7,92 (m, 2 H) 7,44-7,57 (m, 2 H) 7,27 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,42 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 5,77-6,14 (m, 1 H) 5,00 (t, J =6,11 Hz, 1 H) 3,24 (t,

$J=5,62$ Hz, 2 H) 2,60 - 3,09 (m, 10 H) 2,23 - 2,51 (m, 2 H) 2,00 - 2,17 (m, 2 H) 1,74 - 1,90 (m, 4 H) 1,55 - 1,72 (m, 2 H).

Schema 27, Compusul 257:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (73 mg, 378 μ mol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la 60°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 541,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (186 mg, 344 μ mol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (63 mg, 515 μ mol), K₂CO₃ (95 mg, 687 μ mol) și Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 34 μ mol), amestecul a fost agitat timp de 2 h la 100°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 539,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,45 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,32 - 7,57 (m, 6 H) 6,48 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,79 - 6,12 (m, 1 H) 4,61 (t, $J=5,26$ Hz, 1 H) 3,36-3,45 (m, 2 H) 2,53 - 2,98 (m, 10 H) 1,85 - 2,25 (m, 6 H) 1,45 - 1,71 (m, 4 H).

Compusul 258: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec

de acid (S)-2-amino-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (130 mg, 321 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-6-fenilpirimidină (67 mg, 353 μ mol) și NaHCO₃ (135 mg, 1,61 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la 70°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin SFC chirală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 539,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,45 (s, 1 H) 7,95 (s, 1H) 7,32 - 7,57 (m, 6 H) 6,48 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,79 - 6,12 (m, 1 H) 4,61 (t, J=5,26 Hz, 1 H) 3,36 - 3,45 (m, 2 H) 2,53 - 2,98 (m, 10 H) 1,85 - 2,25 (m, 6 H) 1,45 - 1,71 (m, 4 H).

Compusul 259: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 260: acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 261: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μ mol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) au fost adăugate 2-clorpirimidină-5-carbonitril (53 mg, 378 μ mol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 50°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 470,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,50 - 8,65 (m, 2 H) 7,28 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,47 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,58 (t, J=5,62 Hz, 1 H) 4,37 - 4,49 (m, 2 H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H) 2,90 - 3,23 (m, 6 H) 2,73 (t, J=6,24 Hz, 2 H) 2,58 - 2,67 (m, 2 H) 1,98 - 2,31 (m, 4 H) 1,88 - 1,94 (m, 2 H) 1,66 - 1,83 (m, 4 H).

Compusul 262: acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 263: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 259 μ mol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (44 mg, 285 μ mol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,30 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 485,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄)

δ ppm 8,25 (br s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 7,23 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 6,43 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,78 (br s, 1 H) 4,40 - 4,64 (m, 2 H) 3,39 (br s, 2 H) 2,88 - 3,29 (m, 6 H) 2,61 - 2,75 (m, 4 H) 2,29 - 2,43 (m, 1 H) 2,18 (td, $J=5,00, 14,95$ Hz, 1 H) 1,95 - 2,11 (m, 2 H) 1,68 - 1,92 (m, 6 H).

Compusul 264: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) au fost adăugate 5-brom-2-clor-pirimidină (73 mg, 378 μmol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 523,1$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,38 (d, $J=2,20$ Hz, 2 H) 7,45 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,48 (dd, $J=4,59, 7,27$ Hz, 1 H) 4,42-4,63 (m, 3 H) 3,26 - 3,40 (m, 6 H) 3,16 (br d, $J=7,58$ Hz, 2 H) 2,69 (br t, $J=6,11$ Hz, 2 H) 2,62 (br d, $J=4,28$ Hz, 2 H) 2,38 (qd, $J=5,43, 18,94$ Hz, 1 H) 2,17 - 2,28 (m, 1 H) 1,98 - 2,13 (m, 2 H) 1,82 (q, $J=5,93$ Hz, 2 H) 1,65 (br d, $J=3,30$ Hz, 4 H).

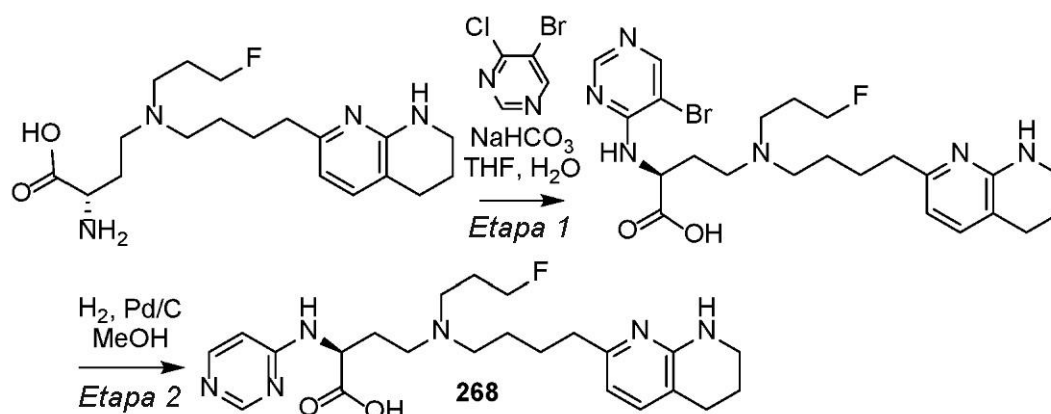
Compusul 265: acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 266: acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 368 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (74 mg, 405 μmol) și NaHCO₃ (155 mg, 1,84 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 513,1$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,22 (br d, $J=5,75$ Hz, 1 H) 7,49 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 6,84 (d, $J=6,24$ Hz, 1 H) 6,52 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,91 - 6,26 (m, 1 H) 4,72 (br s, 1 H) 3,14 - 3,50 (m, 8 H) 2,61 - 2,78 (m, 4 H) 2,21 - 2,52 (m, 4 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 1,69 (br s, 4 H).

Compusul 267: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 368 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 1-ciclopropil-4-fluorbenzen (56 mg, 405 μmol) și NaHCO₃ (155 mg, 1,84

mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 6 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 485,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 8,32 (s, 2 H) 7,45 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,49 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,54 - 4,64 (m, 2 H) 4,45 (t, $J=5,44$ Hz, 1 H) 3,13 - 3,40 (m, 8 H) 2,60 - 2,72 (m, 4 H) 1,97 - 2,44 (m, 4 H) 1,78 - 1,86 (m, 3 H) 1,66 (br d, $J=3,67$ Hz, 4 H) 0,90 - 1,00 (m, 2 H) 0,57 - 0,68 (m, 2H).

Schema 28, Compusul 268:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (73 mg, 378 μmol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la 60°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 523,2$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 325 μmol) în MeOH (10 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (200 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 16 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 445,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN(400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,40 (s, 1 H) 8,02 (br d, $J=5,26$ Hz, 1 H) 7,24 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,61 (br d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 6,45 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,54-4,63 (m, 1

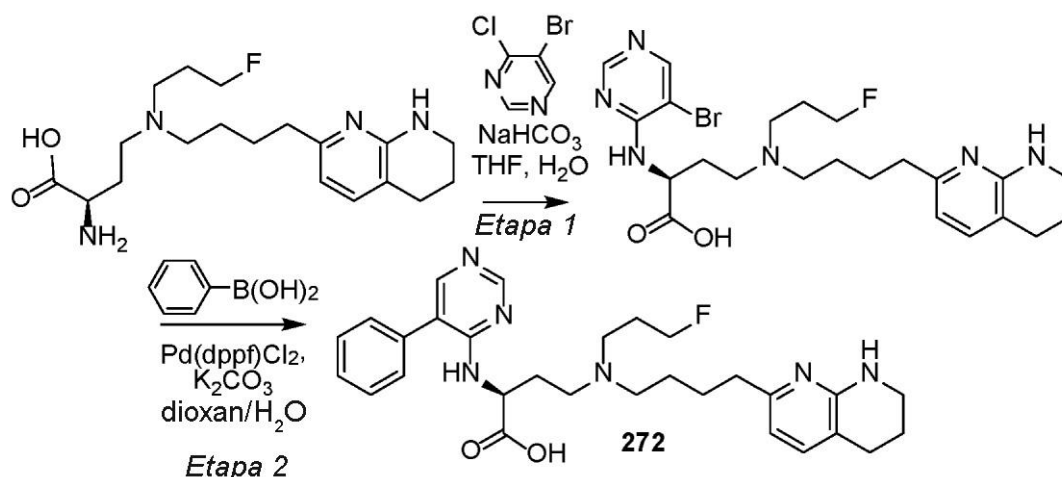
H) 4,33 - 4,51 (m, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 2,89 - 3,27 (m, 6 H) 2,72 (t, $J=6,30$ Hz, 2 H) 2,57 - 2,66 (m, 2 H) 1,96 - 2,29 (m, 4 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 1,68 - 1,81 (m, 4 H).

Compusul 269: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μmol) în i-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (53 mg, 378 μmol) și DIPEA (299 μL , 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 470,1$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN(400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,26 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H) 7,90 (d, $J=2,45$ Hz, 1 H) 7,25 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,45 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,59 (t, $J=5,69$ Hz, 1 H) 4,44 - 4,49 (m, 2 H) 3,37 - 3,42 (m, 2 H) 2,83 - 3,23 (m, 6 H) 2,72 (t, $J=6,17$ Hz, 2 H) 2,59 - 2,66 (m, 2 H) 1,98 - 2,31 (m, 4 H) 1,86 - 1,93 (m, 2 H) 1,65 - 1,82 (m, 4 H).

Compusul 270: acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 259 μmol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) au fost adăugate 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (53 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,30 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 499,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN(400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,27 (s, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 1 H) 7,24 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,44 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,78 (br s, 1 H) 4,41 - 4,62 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 3,39 (br s, 2 H) 2,84 - 3,29 (m, 6 H) 2,58 - 2,78 (m, 4 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 1,95 - 2,22 (m, 3 H) 1,65 - 1,93 (m, 6 H).

Compusul 271: acid 4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

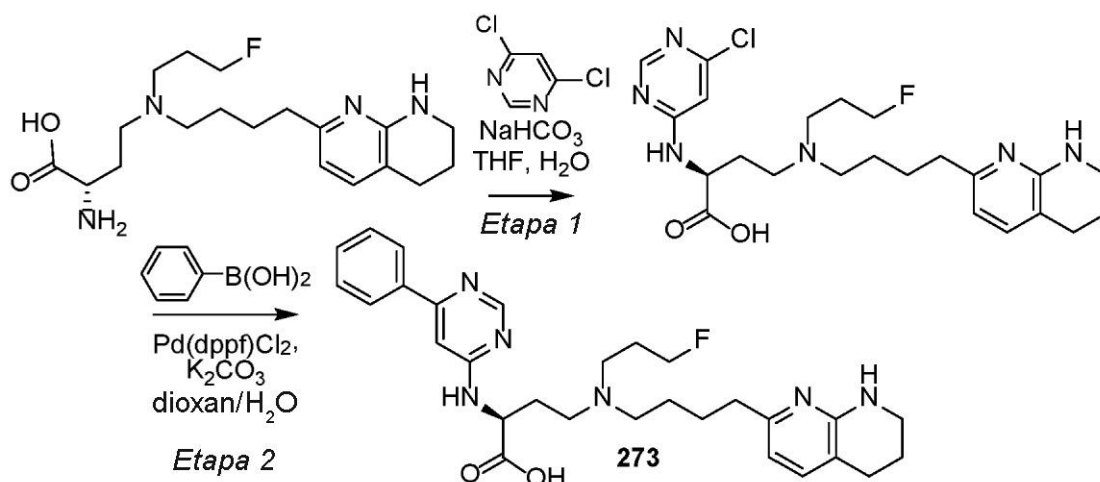
Schema 29, Compusul 272:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (73 mg, 378 μ mol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 17 h la 60°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 523,2(M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (170 mg, 325 μ mol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (59 mg, 487 μ mol), K₂CO₃ (90 mg, 650 μ mol) și Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 32 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 h la 100°C și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 521,3 (M+H)⁺. ¹H RMN(400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,47 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,41 - 7,49 (m, 3 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 6,42 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 4,56 (t, J=5,62 Hz, 1 H) 4,42 - 4,49 (m, 2 H) 3,37 (dd, J=4,83, 6,42 Hz, 2 H) 2,84 - 3,25 (m, 6 H) 2,70 (t, J=6,24 Hz, 2 H) 2,57 (br t, J=6,72 Hz, 2 H) 2,19 (q, J=5,75 Hz, 2 H) 1,83 - 2,09 (m, 4 H) 1,58 - 1,77 (m, 4 H).

Schema 30, Compusul 273:



Acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4,6-diclorpirimidină (56 mg, 378 μmol) și NaHCO₃ (144 mg, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 60°C timp de 17 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 479,3 (M+H)⁺.

Acid (S)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (164 mg, 342 μmol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (63 mg, 514 μmol), K₂CO₃ (95 mg, 685 μmol) și Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 34 μmol) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 h la 100°C și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 539,9 (M+H)⁺. ¹H RMN(400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,45 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 7,32 - 7,57 (m, 6 H) 6,48 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,79 - 6,12 (m, 1 H) 4,61 (t, J=5,26 Hz, 1 H) 3,36-3,45 (m, 2 H) 2,53 - 2,98 (m, 10 H) 1,85 - 2,25 (m, 6 H) 1,45 - 1,71 (m, 4 H).

Compusul 274: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 275: acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 276: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 277: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 278: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 462 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (116 mg, 1,39 mmol), apoi 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (79 mg, 508 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 515,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,93 (br s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 7,59 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,67 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,15 - 5,33 (m, 2 H) 3,72 (d, J=3,53 Hz, 1 H) 3,64 - 3,70 (m, 2 H) 3,55 - 3,63 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 3 H) 3,40 (s, 5 H) 2,77 - 2,84 (m, 4 H) 2,49 - 2,69 (m, 2 H) 1,79 - 1,98 (m, 6 H).

Compusul 279: acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 280: acid 2-((6 (1H pirazol-1 il) pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 281: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 282: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 252 μ mol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (106 mg, 1,26 mmol), apoi 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (38 mg, 277 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 515,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,03 (s, 2 H) 7,35 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,75 - 4,81 (m, 1 H) 4,35 (t, J=5,95 Hz, 1 H) 3,57 (d, J=4,19 Hz, 1 H)

3,49 - 3,53 (m, 1 H) 3,37 (dt, $J=8,65$, 5,82 Hz, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 2,81 - 2,95 (m, 4 H) 2,76 - 2,80 (m, 1 H) 2,72 (br t, $J=6,28$ Hz, 3 H) 2,66 (t, $J=7,83$ Hz, 2 H) 2,02 - 2,20 (m, 2 H) 1,80 - 1,91 (m, 3 H) 1,69 - 1,79 (m, 2 H) 1,57 - 1,68 (m, 2 H) 0,91 (br dd, $J=8,38$, 1,54 Hz, 2 H) 0,55 - 0,62 (m, 2 H).

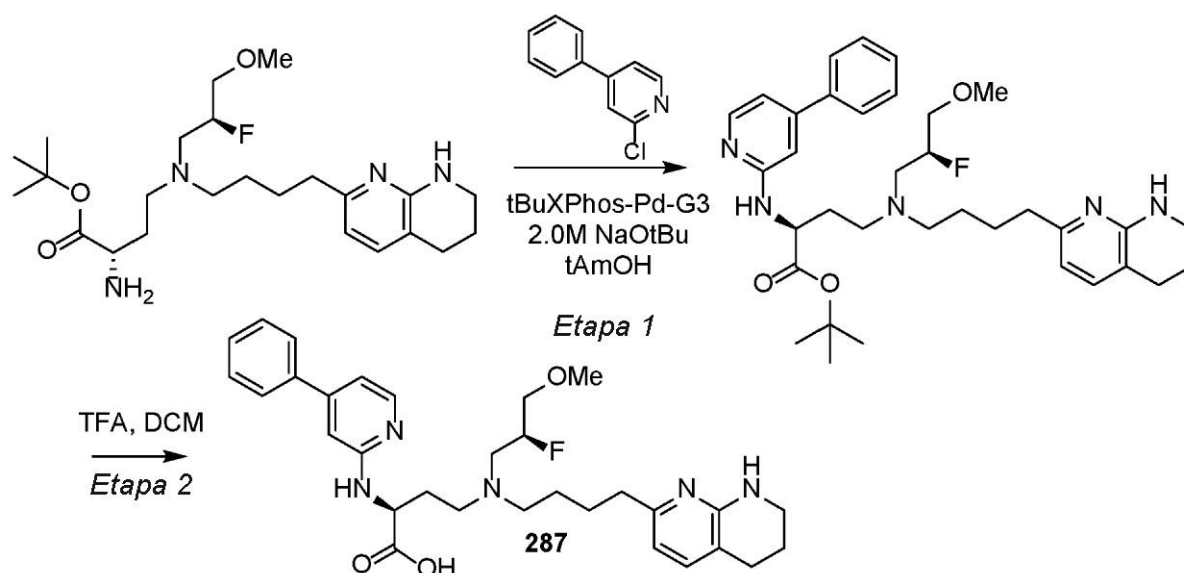
Compusul 283: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 284: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 462 μmol) în *i*-PrOH (2 mL) a fost adăugată DIPEA (402 μL , 2,31 mmol), apoi 3-clorpirazină-2-carbonitril (71 mg, 508 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z =500,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,30 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 8,00 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 6,64 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 5,09 - 5,28 (m, 1 H) 4,81 (dd, $J=8,82$, 5,29 Hz, 1 H) 3,62 - 3,73 (m, 3 H) 3,54 - 3,62 (m, 1 H) 3,42 - 3,54 (m, 4 H) 3,40 (s, 3 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,49 - 2,60 (m, 1 H) 2,33 - 2,45 (m, 1 H) 1,96 (dt, $J=11,74$, 5,93 Hz, 2 H) 1,74 - 1,92 (m, 4 H).

Compusul 285: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((3-metil-1H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)amino)butanoic.

Compusul 286: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

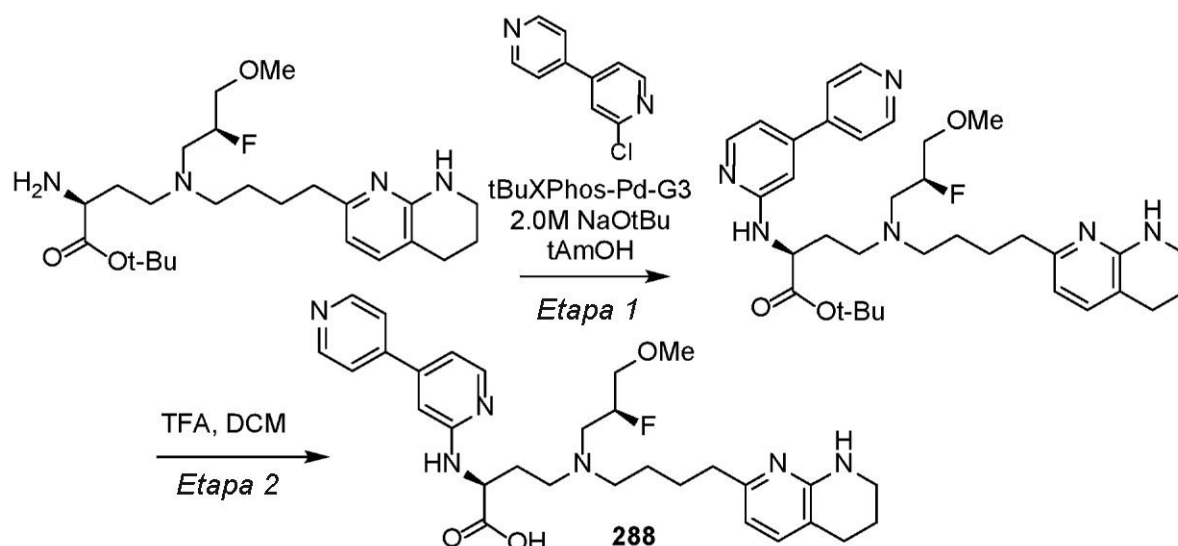
Schema 31, Compusul 287:



Etapa 1: **4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 2-clor-4-fenilpiridină (52 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat 2,0 M t-BuONa în THF (276 μL , 552 μmol) și t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 606,3$ ($M+H$)⁺. Notă: Esterul t-butilic a fost preparat într-o manieră analoagă cu Compusul 213.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic:** 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil (167 mg, 276 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (4 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 550,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,06 (br d, $J=6,48$ Hz, 1 H) 7,82 (br d, $J=3,55$ Hz, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 4 H) 7,45 (br s, 1 H) 7,29 (br d, $J=6,36$ Hz, 1 H) 6,62 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,17 - 5,40 (m, 1 H) 4,81 (br s, 1 H) 3,32 - 3,55 (m, 8 H) 3,30 (s, 3 H) 3,23 (br s, 2 H) 2,70 (br d, $J=6,24$ Hz, 4 H) 2,44 (br s, 1 H) 2,27 (br d, $J=8,93$ Hz, 1 H) 1,59 - 1,85 (m, 6 H).

Schema 32, Compusul 288:



Etapa 1: **4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil**: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 2-clor-6-fenilpirazină (53 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0M în THF (276 μL , 552 μmol), apoi t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 607,2$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic**: 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 330 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 551,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 (s, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 3 H) 7,37-7,46 (m, 3 H) 6,99 (d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 6,18 (dd, $J=7,28$, 2,43 Hz, 1 H) 4,55 - 4,80 (m, 1 H) 4,43 (br d, $J=5,73$ Hz, 1 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 3,09 - 3,24 (m, 5 H) 2,52 - 2,77 (m, 7 H) 2,29 - 2,47 (m, 3 H) 2,00 (br dd, $J=13,34$, 6,50 Hz, 1 H) 1,77 - 1,88 (m, 1 H) 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 1,45 - 1,56 (m, 2H) 1,31 - 1,41 (m, 2 H).

Compusul 289: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 290: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 291: acid 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 292: acid 2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 293: acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 294: acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 295: acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 296: acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 297: acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 298: acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 299: acid 2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 300: acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 301: acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 302: acid (S)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 324 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (69 mg, 356 μ mol) și NaHCO₃ (136, 1,62 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost răcit la rt și apoi concentrat *in vacuo* pentru a da un intermediar acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul acid butanoic, 189 mg, 324 μ mol, s-au amestecat cu acid fenilboronic (43 mg, 356 μ mol) în 3:1 dioxan/H₂O (3 mL), la care s-a adăugat K₂CO₃ (90 mg, 649 μ mol), apoi Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 32 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost răcit

la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 581,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,42 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 3 H) 7,20 - 7,30 (m, 3 H) 6,83 - 7,00 (m, 3 H) 6,42 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,52 (dd, $J=6,79, 4,22$ Hz, 1 H) 4,19 (t, $J=5,14$ Hz, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 3 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 2,88 - 3,11 (m, 3 H) 2,70 (t, $J=6,17$ Hz, 2 H) 2,57 (br t, $J=6,97$ Hz, 2 H) 2,22 - 2,32 (m, 1 H) 2,12 - 2,20 (m, 1 H) 1,86 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,55 - 1,72 (m, 4 H).

Compusul 303: acid 4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 304: acid 4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 305: acid 2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 306: acid 4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 307: acid 2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 308: acid 2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 309: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 310: acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 270 μ mol) și 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (59 mg, 324 μ mol) în THF (2 mL) H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (113 mg, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 591,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,01 (br s, 1 H) 7,32 (br d, $J=6,84$ Hz, 1 H) 6,91 (br d, $J=7,94$ Hz, 2 H) 6,81 (br s, 2 H) 6,60 (br s, 1 H) 6,47 (br d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 4,61 (br s, 1 H) 4,10 (br d, $J=3,97$ Hz, 2 H) 3,38 (br s, 2 H) 3,25 (br s, 2 H) 3,11 (br s, 1 H) 3,00 (br d, $J=5,95$ Hz, 2 H) 2,88 (br s, 1 H) 2,59 - 2,80 (m, 4 H) 2,28 (br s, 1 H) 2,06 (br s, 2 H) 1,67 - 1,90 (m, 5 H).

Compusul 311: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 337 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (51 mg, 371 μmol) și NaHCO₃ (85 mg, 1,01 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 563,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,29 (s, 2 H) 7,58 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,94 - 7,09 (m, 4 H) 6,64 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 4,76 (dd, J =8,38, 5,20 Hz, 1 H) 4,35 (br t, J =4,52 Hz, 2 H) 3,33 - 3,78 (m, 8 H) 2,73 - 2,86 (m, 4 H) 2,52 - 2,65 (m, 1 H) 2,30 - 2,43 (m, 1 H) 1,70-2,01 (m, 7 H) 0,93 - 1,11 (m, 2 H) 0,61 - 0,76 (m, 2 H).

Compusul 312: acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (120 mg, 270 μmol) și 4-clor-6-fenil-pirimidină (62 mg, 324 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (113 mg, 1,35 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 599,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,29 - 8,45 (m, 1 H) 7,70 (br s, 1 H) 7,60 - 7,80 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,19 - 7,29 (m, 1 H) 6,78 - 6,85 (m, 4 H) 6,69 (s, 1 H) 6,47 (d, J =7,50 Hz, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 4,10 - 4,17 (m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,13 (br s, 2 H) 3,08 (br s, 1 H) 3,00 (br s, 1 H) 2,93 - 2,94 (m, 1 H) 2,80 - 2,93 (m, 1 H) 2,50 - 2,75 (m, 4 H) 2,27 (br s, 1 H) 2,14 (br d, J =5,29 Hz, 1 H) 1,86 (br dd, J =13,89, 6,84 Hz, 2 H) 1,93 (br s, 1 H) 1,78 (br s, 3 H).

Compusul 313: acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (202 mg, 336 μmol) în 3:1 dioxan/H₂O (2 mL) s-au adăugat K₂CO₃ (93 mg, 672 μmol), acid fenilboronic (102 mg, 840 μmol), apoi Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 34 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 599,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,43 (br s, 1 H) 7,95 (br s, 1 H) 7,38 - 7,55 (m, 5 H) 7,26 (d, J =7,28

Hz, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 2 H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 6,42 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,49 - 4,58 (m, 1 H) 4,16 (t, J=5,18 Hz, 2 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 3,16 - 3,30 (m, 3 H) 2,84 - 3,11 (m, 3 H) 2,71 (t, J=6,17 Hz, 2 H) 2,49 - 2,61 (m, 2 H) 2,10 - 2,34 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 1,49 - 1,75 (m, 4 H).

Compusul 314: acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 312 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (272 μ L, 1.56 mmol), și apoi 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (83 mg, 343 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 650,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,51 (d, J=1,59 Hz, 1 H) 8,77 (dt, J=8,01, 1,86 Hz, 1 H) 8,58 (dd, J=4,89, 1,59 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 7,46 (dd, J=7,95, 4,89 Hz, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,20 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,70 - 6,78 (m, 2 H) 6,62 - 6,70 (m, 2 H) 6,37 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,01 (t, J=5,93 Hz, 1 H) 4,04 - 4,18 (m, 2 H) 3,12 - 3,29 (m, 4 H) 3,09 - 3,11 (m, 1 H) 2,93 - 3,09 (m, 3 H) 2,77 - 2,87 (m, 1 H) 2,57 - 2,68 (m, 4 H) 2,46 (ddt, J=14,72, 9,77, 5,00, 5,00 Hz, 1 H) 2,22 - 2,33 (m, 1 H) 1,65 - 1,86 (m, 6 H).

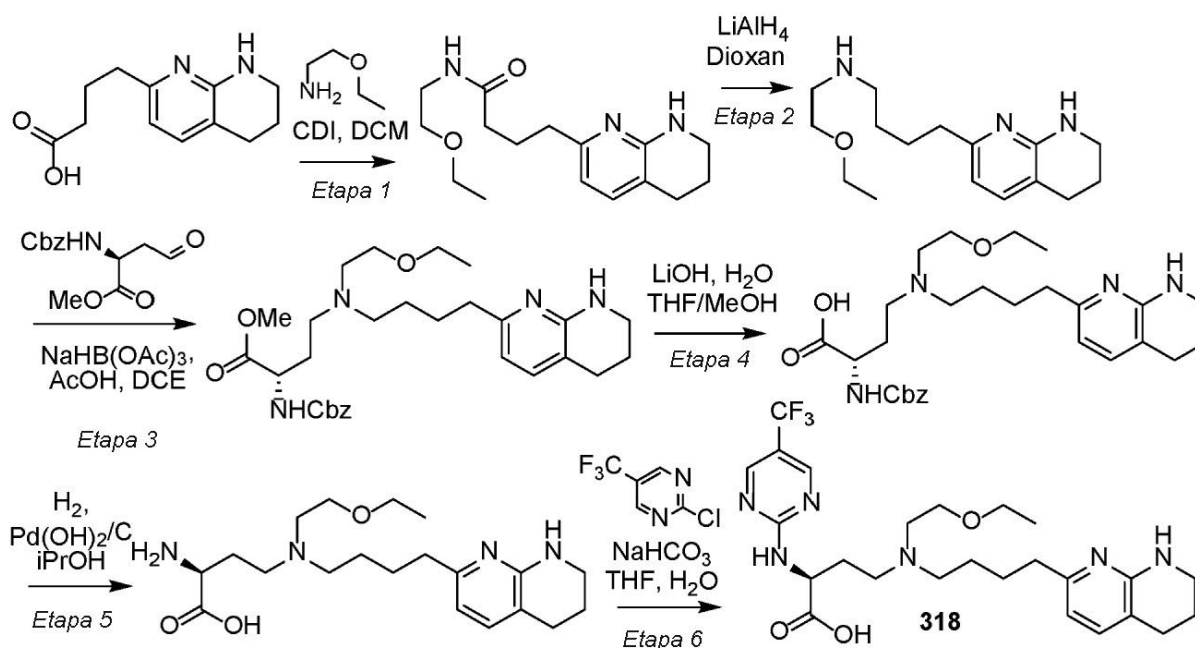
Compusul 315: acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 337 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (63 mg, 371 μ mol) și NaHCO₃ (85 mg, 1,01 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 577,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,46 (d, J=19,81 Hz, 2 H) 7,58 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 4 H) 6,65 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,11 (dd, J=8,62, 5,07 Hz, 1 H) 4,32 - 4,45 (m, 2 H) 4,06 (s, 3 H) 3,48 - 3,77 (m, 5 H) 3,42 (br t, J=7,95 Hz, 2 H) 2,66 - 2,86 (m, 5 H) 2,49 - 2,62 (m, 1 H) 1,77 - 2,01 (m, 1 H) 1,68 - 2,03 (m, 6 H).

Compusul 316: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-

il)butil)amino)butanoic (150 mg, 396 μmol) și 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (73 mg, 436 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (166 mg, 1,98 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 511,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,25 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 7,18 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,38 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H) 4,77 (br s, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,69 (br s, 2 H) 3,48 (q, $J=6,72$ Hz, 2 H) 3,35 (br d, $J=5,26$ Hz, 3 H) 3,25 (br d, $J=14,47$ Hz, 1 H) 2,92 - 3,18 (m, 4 H) 2,68 (t, $J=6,14$ Hz, 2 H) 2,57 (br t, $J=7,02$ Hz, 2 H) 2,28 - 2,44 (m, 1 H) 2,13 (br dd, $J=14,69, 5,48$ Hz, 1 H) 1,85 (q, $J=5,92$ Hz, 2 H) 1,72 (br s, 4 H) 1,13 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H).

Compusul 317: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μmol) în 4:1 THF/ H_2O (2 mL) au fost adăugate 2-clorpirimidină-5-carbonitril (55 mg, 398 μmol) și NaHCO_3 (91 mg, 1,08 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 482,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,48 - 8,63 (m, 2 H) 7,19 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,40 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 4,42 (t, $J=5,92$ Hz, 1 H) 3,66 (t, $J=5,26$ Hz, 2 H) 3,49 (q, $J=7,02$ Hz, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 2,87 - 3,26 (m, 6 H) 2,70 (t, $J=6,14$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,62 (m, 2 H) 2,23 (dq, $J=14,03, 7,02$ Hz, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 1,70 (br s, 4 H) 1,11 - 1,20 (m, 1 H) 1,16 (t, $J=7,02$ Hz, 2 H).

Schema 33, Compusul 318:



Etapa 1: *N*-(2-etoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanamidă:

La o soluție de acid 4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanoic (15 g, 47,67 mmol) în DCM (150 mL) la 0°C s-a adăugat CDI (8,50 g, 52,44 mmol) și apoi 2-etoxietanamină (4,67 g, 52,44 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O și straturile au fost separate. Straturile apoase au fost extrase cu DCM și extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Produsul brut a fost triturat cu MTBE și apoi solidul a fost filtrat și îndepărtat și filtratul a fost concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 291,7 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,71 (br s, 1 H) 7,07 (d, J=7,02 Hz, 1 H) 6,34 (d, J=7,02 Hz, 1 H) 5,14 (br s, 1 H) 3,52 - 3,60 (m, 4 H) 3,46 - 3,52 (m, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 2,70 (t, J=6,36 Hz, 2 H) 2,60 (t, J=6,80 Hz, 2 H) 2,17 - 2,25 (m, 2 H) 1,86 - 2,04 (m, 4 H) 1,17 - 1,27 (m, 3 H).

Etapa 2: *N*-(2-etoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină: La un amestec de LiAlH₄ (2,15 g, 56,63 mmol) în dioxan (120 mL) la 10°C a fost adăugată *N*-(2-etoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butanamidă (7,5 g, 25,74 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la reflux timp de 30 min și apoi răcit la rt. Amestecul a fost apoi neutralizat cu atenție prin adăugarea cu precauție de H₂O (2,6 mL), 1 M NaOH apos (2,6 mL), apoi H₂O (2,6 mL) din nou, urmată de uscare pe MgSO₄. Amestecul a fost filtrat și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 277,9 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,05 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,34 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,78

(br s, 1 H) 3,71 (s, 1 H) 3,45 - 3,56 (m, 4 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 2,77 (t, J=5,18 Hz, 2H) 2,61 - 2,71 (m, 4 H) 2,55 (t, J=7,72 Hz, 2 H) 1,84 - 1,95 (m, 2 H) 1,69 (q, J=7,61 Hz, 2 H) 1,51 - 1,61 (m, 2 H) 1,15 - 1,23 (m, 3 H).

Etapa 3: 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil: La o soluție de N-(2-etoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină (11 g, 39,65 mmol) și (S)-metil 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil (11,57 g, 43,62 mmol) în DCE (170 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (3,40 mL, 59,48 mmol), apoi NaBH(OAc)₃ (12,61 g, 59,48 mmol), și amestecul rezultat a fost agitat la 10°C timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost preluat în DCM și NaHCO₃ saturat apos și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 527,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,24 - 7,39 (m, 5 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 6,36 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,99 - 5,13 (m, 2 H) 4,29 (dd, J=8,16, 4,41 Hz, 1 H) 3,71 (s, 1 H) 3,68 - 3,73 (m, 1 H) 3,39 - 3,52 (m, 4 H) 3,35 (dd, J=6,17, 5,07 Hz, 2 H) 2,39 - 2,75 (m, 10 H) 2,02 - 2,09 (m, 1 H) 1,96 - 2,00 (m, 1 H) 1,80 - 1,88 (m, 2 H) 1,78 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 1,48 (q, J=7,50 Hz, 2 H) 1,12 (t, J=7,06 Hz, 3 H).

Etapa 4: acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-metil (7 g, 13,29 mmol) în 1:1 THF/MeOH (50 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (1,12 g, 26,58 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 513,5 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,58 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 7,24 - 7,41 (m, 5 H) 6,60 - 6,68 (m, 1 H) 5,05-5,17 (m, 1 H) 5,05 - 5,17 (m, 1 H) 4,22 - 4,36 (m, 1 H) 3,75 (br s, 2 H) 3,48 - 3,59 (m, 4 H) 3,33 - 3,45 (m, 3 H) 3,27 (br d, J=7,28 Hz, 2 H) 2,68 - 2,89 (m, 4 H) 2,26 - 2,45 (m, 1 H) 2,05 - 2,23 (m, 1 H) 1,89 - 2,03 (m, 3 H) 1,79 (br s, 4 H) 1,12 - 1,26 (m, 3 H).

Etapa 5: acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (4 g, 7,80

mmol) în *i*-PrOH (40 mL) a fost adăugat Pd(OH)₂/C 10% în greutate (2 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 379,4 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,52 - 7,64 (m, 1 H) 6,64 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,05 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 3,80 (br s, 2 H) 3,63 (br s, 1 H) 3,41 - 3,60 (m, 8 H) 2,69 - 2,86 (m, 4 H) 2,38 - 2,58 (m, 1 H) 2,18 - 2,35 (m, 1 H) 1,86 - 2,02 (m, 5 H) 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 1,12 - 1,21 (m, 3 H).

Etapă 6: **acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic**: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 396 μmol) și 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (80 mg, 436 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (166 mg, 1,98 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 525,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,53 (br s, 2 H) 7,20 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,42 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,42 (dd, J=6,84, 4,85 Hz, 1 H) 3,69 (t, J=5,18 Hz, 2 H) 3,50 (q, J=6,76 Hz, 2 H) 3,37 (td, J=5,46, 2,32 Hz, 2 H) 2,96 - 3,28 (m, 6 H) 2,66 - 2,76 (m, 1 H) 2,70 (t, J=6,28 Hz, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 2,26 (dq, J=14,19, 7,18 Hz, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 1,86 (q, J=5,95 Hz, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,16 (t, J=7,06 Hz, 3 H).

Compusul 319: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 396 μmol) și 4-clor-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidină (67 mg, 436 μmol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (166 mg, 1,98 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): *m/z* = 497,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24 (s, 1 H) 8,13 - 8,17 (m, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 1 H) 6,39 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,75 (br s, 1 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 3,69 (br s, 1 H) 3,48 (q, J=6,84 Hz, 2 H) 3,35 (br d, J=5,51 Hz, 3 H) 3,24 (br s, 1 H) 3,13 (br s, 3 H) 3,01 (br s, 1 H) 2,68 (t, J=6,17 Hz, 2 H) 2,53 - 2,62 (m, 2 H) 2,28 - 2,44 (m, 1 H) 2,14 (br dd, J=14,66, 5,40 Hz, 1 H) 1,85 (q, J=5,84 Hz, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,12 (t, J=7,06 Hz, 3 H).

Compusul 320: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 396 μ mol) și 5-brom-2-clorpirimidină (84 mg, 436 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (166 mg, 1,98 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 535,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,31 (s, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 1 H) 6,40 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,28 (t, J=5,84 Hz, 1 H) 3,67 (t, J=5,18 Hz, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 2,92 - 3,29 (m, 6 H) 2,70 (t, J=6,28 Hz, 2 H) 2,50 - 2,63 (m, 2 H) 2,15 - 2,27 (m, 1 H) 2,02 - 2,13 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 1,62 - 1,80 (m, 4 H) 1,16 (t, J=7,06 Hz, 3 H).

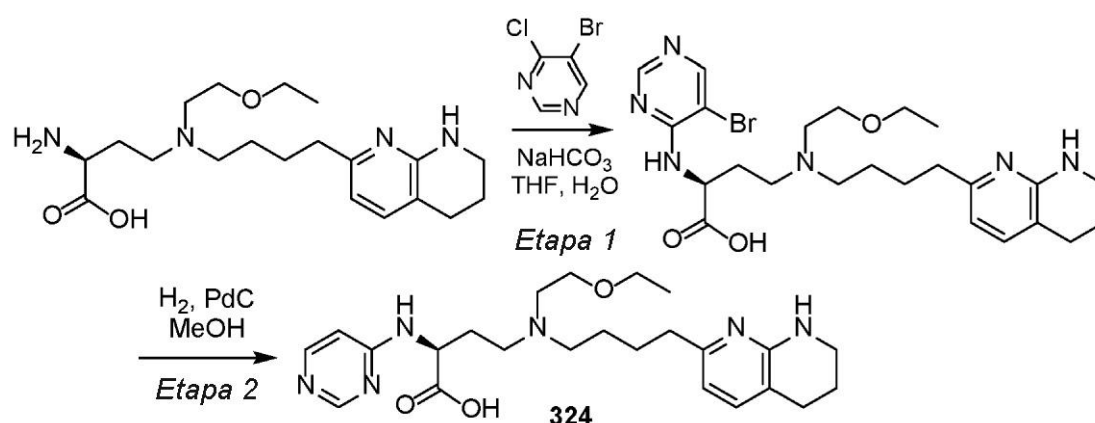
Compusul 321: acid (S)-2-((6(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (315 μ L, 1,81 mmol), apoi 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (72 mg, 398 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 523,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,51 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,75 (d, J=1,32 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,02 Hz, 1 H) 6,99 (br s, 1 H) 6,52 (dd, J=2,63, 1,75 Hz, 1 H) 6,40 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 4,51 (br s, 1 H) 3,69 (t, J=5,26 Hz, 2 H) 3,51 (q, J=6,72 Hz, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 2,92 - 3,30 (m, 6 H) 2,54 - 2,77 (m, 4 H) 2,22 - 2,34 (m, 1 H) 1,99 - 2,16 (m, 1 H) 1,67 - 1,90 (m, 6 H) 1,15 (t, J=7,02 Hz, 3 H).

Compusul 322: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (73 mg, 398 μ mol) și NaHCO₃ (91 mg, 1,08 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. LCMS (ESI⁺): m/z = 525,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,12 (br s, 1 H) 7,21 (br d, J=7,45 Hz, 1 H) 6,74 (br s, 1 H) 6,42 (d, J=7,45 Hz, 1 H) 4,54 (br s, 1 H) 3,68 (br s, 2 H) 3,44 - 3,54 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 3 H) 2,90 - 3,28 (m, 5 H)

2,70 (t, $J=6,36$ Hz, 2 H) 2,60 (br t, $J=7,24$ Hz, 2 H) 2,24 (br s, 1 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 1,83 - 1,90 (m, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,15 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H).

Compusul 323: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μmol) 4:1 în THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (55 mg, 398 μmol) și NaHCO₃ (91 mg, 1,08 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 497,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,32 - 8,44 (m, 2 H) 7,60 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,65 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 4,78 (dd, $J=8,11$, 5,04 Hz, 1 H) 3,78 (t, $J=4,60$ Hz, 2 H) 3,37 - 3,64 (m, 8 H) 3,30 (br s, 1 H) 3,28 (br s, 2 H) 2,73 - 2,87 (m, 4 H) 2,47 - 2,60 (m, 1 H) 2,28 - 2,41 (m, 1 H) 1,71 - 2,01 (m, 6 H) 1,19 (t, $J=7,02$ Hz, 3 H) 1,00 - 1,08 (m, 2 H) 0,70 - 0,78 (m, 2 H).

Schema 34, Compusul 324:



Etapa 1: acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μmol) în 4:1 THF/H₂O (3 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (77 mg, 398 μmol) și NaHCO₃ (152 mg, 1,81 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 535,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μmol) în 4:1 THF/H₂O (3 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (77 mg, 398 μmol) și NaHCO₃ (152 mg, 1,81 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 535,0 (M+H)⁺.

il)butil)amino)butanoic (387 mg, 723 μ mol) în MeOH (20 mL) a fost adăugat Pd/C 20% în greutate (200 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 3 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 457,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,78 (s, 1 H) 8,20 (d, J =6,17 Hz, 1 H) 7,59 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 7,04 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 6,66 (d, J =7,28 Hz, 1 H) 5,01 (br s, 1 H) 3,78 (br d, J =4,19 Hz, 2 H) 3,32 - 3,63 (m, 10 H) 2,75 - 2,87 (m, 4 H) 2,47 - 2,61 (m, 1 H) 2,37 (br s, 1 H) 1,74 - 2,00 (m, 6 H) 1,17 (t, J =7,06 Hz, 3 H).

Compusul 325: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μ mol) în *i*-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (55 mg, 398 μ mol) și DIPEA (315 μ L, 1,81 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 482,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,25 (d, J =2,63 Hz, 1 H) 7,89 (d, J =2,19 Hz, 1 H) 7,21 (d, J =7,02 Hz, 1 H) 6,42 (d, J =7,45 Hz, 1 H) 4,45 (dd, J =7,02, 4,38 Hz, 1 H) 3,71 (t, J =5,26 Hz, 2 H) 3,51 (q, J =7,02 Hz, 2 H) 3,33 - 3,40 (m, 3 H) 2,90 - 3,29 (m, 5 H) 2,71 (t, J =6,14 Hz, 2 H) 2,60 (br d, J =2,63 Hz, 2 H) 2,22 - 2,36 (m, 1 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 1,83 - 1,93 (m, 2 H) 1,68 - 1,79 (m, 4 H) 1,16 (t, J =7,02 Hz, 3 H).

Compusul 326: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 4-clor-6-fenilpirimidină (76 mg, 398 μ mol) și NaHCO₃ (91 mg, 1,08 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 7,87 (d, J =7,09 Hz, 2 H) 7,63 - 7,73 (m, 3 H) 7,59 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 6,66 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 5,04 - 5,12 (m, 1 H) 3,80 (br s, 2 H) 3,44 - 3,62 (m, 8 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 2,77 - 2,86 (m, 4 H) 2,58 (br s, 1 H) 2,42 (br d, J =6,24 Hz, 1 H) 1,78 - 1,98 (m, 6 H) 1,21 (t, J =6,91 Hz, 3 H).

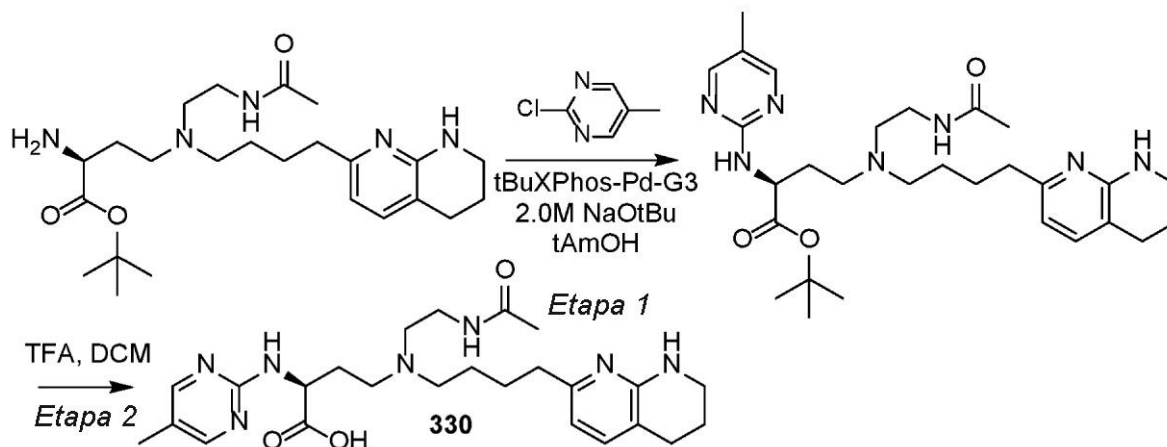
Compusul 327: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 361 μmol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (67 mg, 398 μmol) și NaHCO₃ (91 mg, 1,08 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 511,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,57 (br s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 7,59 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 5,07 (br s, 1 H) 4,09 (s, 3 H) 3,81 (br s, 2 H) 3,44 - 3,67 (m, 8 H) 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 2,76 - 2,86 (m, 4 H) 2,62 - 2,74 (m, 1 H) 2,52 (br d, $J=11,00$ Hz, 1 H) 1,72 - 2,05 (m, 6 H) 1,19 (t, $J=6,97$ Hz, 3 H).

Compusul 328: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 362 μmol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (315 μL , 1,81 mmol), apoi 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (96 mg, 398 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 584,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,56 (d, $J=1,32$ Hz, 1 H) 8,83 (dt, $J=8,11$, 1,86 Hz, 1 H) 8,58 - 8,66 (m, 1 H) 8,13 (d, $J=7,89$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,89 (m, 2 H) 7,45 - 7,60 (m, 2 H) 7,12 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,33 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 4,92 (br s, 1 H) 3,70 (t, $J=5,04$ Hz, 2 H) 3,44 (q, $J=7,02$ Hz, 3 H) 3,09 - 3,29 (m, 5 H) 2,94 - 3,02 (m, 1 H) 2,61 (t, $J=6,14$ Hz, 2 H) 2,41 - 2,57 (m, 3 H) 2,26 - 2,36 (m, 1 H) 1,66 - 1,83 (m, 6 H) 1,03 - 1,08 (m, 1 H) 1,06 (t, $J=7,02$ Hz, 2 H) 1,02 - 1,10 (m, 1 H).

Compusul 329: acid (S)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-etoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (387 mg, 723 μmol) a fost în 3:1 dioxan/H₂O (2 mL) s-au adăugat K₂CO₃ (300 mg, 2,17 mmol), acid fenilboronic (220 mg, 1,81 mmol), apoi Pd(dppf)Cl₂ (53 mg, 72 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz,

Metanol- d_4) δ ppm 8,46 (br s, 1 H) 7,98 (br s, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 5 H) 7,10 - 7,20 (m, 1 H) 6,34 - 6,41 (m, 1 H) 4,41 - 4,48 (m, 1 H) 3,66 (t, $J=5,18$ Hz, 2 H) 3,47 - 3,52 (m, 3 H) 3,30 (br s, 2 H) 2,88 - 3,29 (m, 5 H) 2,68 (t, $J=6,06$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,08 - 2,29 (m, 2 H) 1,82 - 1,90 (m, 2 H) 1,54 - 1,79 (m, 4 H) 1,13 - 1,19 (m, $J=7,02$ Hz, 3 H).

Schema 35, Compusul 330:



Etapa 1: **4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μ mol) și 2-clor-5-metil-pirimidină (36 mg, 279 μ mol) în t-AmOH (2 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (279 μ L, 558 μ mol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 14 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 540,1 ($M+H$)⁺. Notă: Materialul de pornire ester t-butilic a fost preparat într-un mod analog cu exemplul 213.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic:** 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 371 μ mol) a fost preluat în 5:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 484,2 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,22 (s, 2 H) 7,87 (br s, 1 H) 7,14 (br d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 7,01 (br d, $J=6,39$ Hz, 1 H) 6,63 (br s, 1 H) 6,34 (br d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,31 (br s, 1 H) 3,33 (br s, 2 H) 3,22 (br s, 2 H) 2,70 (br s, 4 H)

2,60 (br s, 6 H) 2,15 (br s, 3 H) 1,99 (br d, $J=5,95$ Hz, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 5 H) 1,63 (br s, 2 H) 1,48 (br s, 2 H).

Compusul 331: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 332: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 383 μ mol) și 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (71 mg, 421 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 524,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,24 (br s, 1 H) 7,99 - 8,13 (m, 1 H) 7,27 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,43 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,56 (br s, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 3,37 (br d, $J=6,60$ Hz, 4 H) 2,94 - 3,06 (m, 1 H) 2,65 - 2,94 (m, 7 H) 2,61 (br t, $J=7,52$ Hz, 2 H) 2,24 - 2,38 (m, 1 H) 2,07 - 2,22 (m, 1 H) 1,55 - 2,03 (m, 9 H).

Compusul 333: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)butanoic.

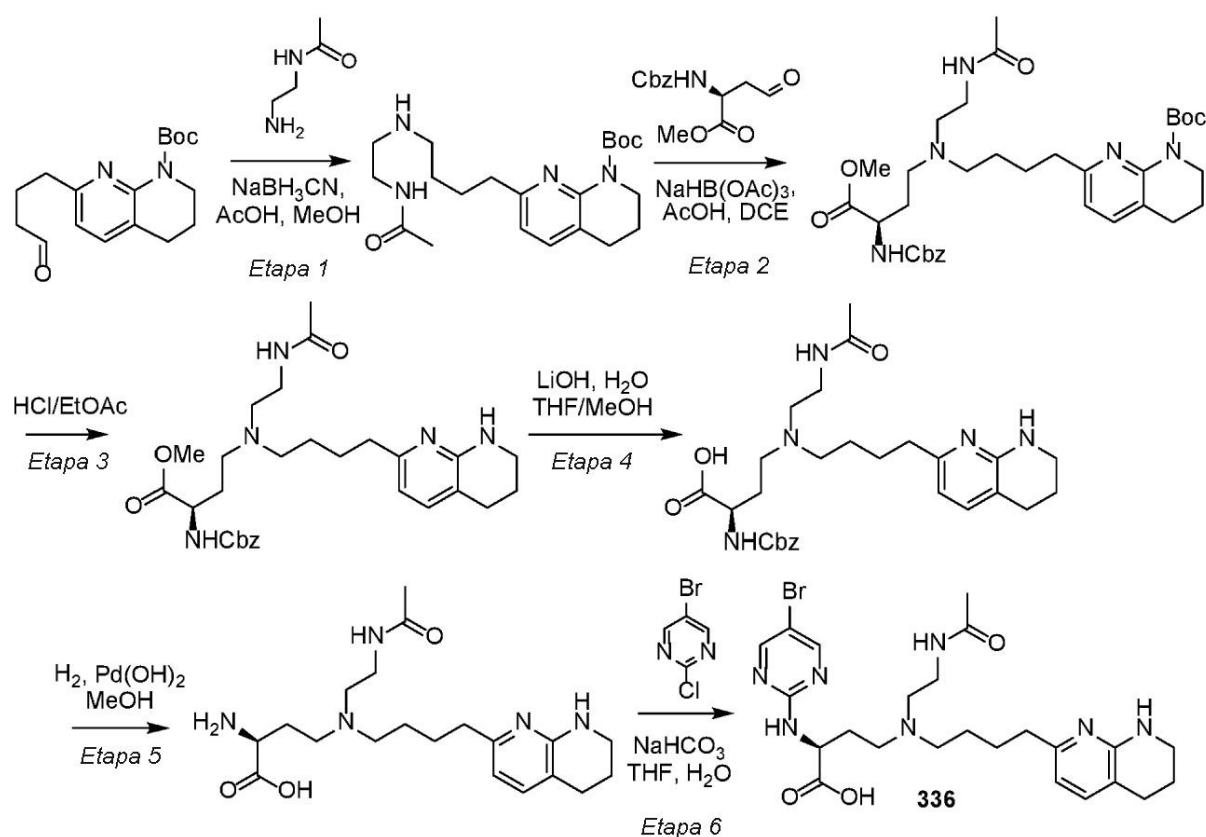
Compusul 334: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 383 μ mol) și 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (77 mg, 421 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,98 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 538,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,52 (br s, 2 H) 7,34 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,49 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H) 4,45 (t, $J=5,48$ Hz, 1 H) 3,32 - 3,50 (m, 4 H) 2,87 (t, $J=5,92$ Hz, 2 H) 2,60 - 2,82 (m, 8 H) 2,10 - 2,25 (m, 2 H) 1,93 (s, 3 H) 1,83 - 1,90 (m, 2 H) 1,69 - 1,82 (m, 2 H) 1,56 - 1,67 (m, 2 H).

Compusul 335: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-

il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 383 μ mol) și 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (65 mg, 421 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 510,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,06 - 8,29 (m, 2 H) 7,23 - 7,39 (m, 1 H) 6,40 - 6,54 (m, 1 H) 4,76 - 4,83 (m, 1 H) 3,33 - 3,42 (m, 4 H) 3,03 (br s, 1 H) 2,78 - 2,97 (m, 4 H) 2,58 - 2,74 (m, 5 H) 2,31 (br d, J =5,70 Hz, 1 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 1,82 - 1,95 (m, 5 H) 1,76 (br s, 2 H) 1,65 (br d, J =4,82 Hz, 2 H).

Schema 36, Compusul 336:



Etapa 1: 7-(4-((2-acetamidoetil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de *terț-butil*: La un amestec de N-(2-aminoetil)acetamidă (18,8 mL, 197,12 mmol) și NaBH₃CN (8,26 g, 131,41 mmol) în MeOH (300 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (37,6 mL, 657,07 mmol), apoi o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de *terț-butil* (20 g, 65,71 mmol) în MeOH (100 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost turnat în NaHCO₃ saturat apos și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 391,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: **7-(4-((2-acetamidoetil) (3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 7-(4-((2-acetamidoetil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (18 g, 46,09 mmol) și (2S)-2-(benziloxicarbonilamino)-4-oxo-butanoat de metil (13,45 g, 50,70 mmol) în DCE (200 mL) la 0°C s-a adăugat AcOH (4,0 mL, 69,14 mmol), apoi NaBH(OAc)₃ (14,65 g, 69,14 mmol) s-a adăugat în porții și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost turnat în NaHCO₃ saturat apos (200 mL) și apoi extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost spălate cu soluție salină, uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 640,5 (M+H)⁺.

Etapa 3: **4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)butanoat de (S)-metil:** 7-(4-((2-acetamidoetil)(3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H) -carboxilat de (S)-terț-butil (3,47 g, 5,42 mmol) a fost preluat în HCl 4 M în EtOAc (30 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1,5 h și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 540,4 (M+H)⁺.

Etapa 4: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(((benziloxi) carbonil)amino)butanoic:** La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(((benziloxi)carbonil)amino) butanoat de (S)-metil (3,5 g, 6,49 mmol) în 2:2:1 THF/MeOH/H₂O (50 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (1,09 g, 25,94 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi ajustat la pH = 4 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 526,4 (M+H)⁺.

Etapa 5: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic:** La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)butanoic (2 g, 3,80 mmol) în *i*-PrOH (30 mL) a fost adăugat Pd(OH)₂/C 10% în greutate (2 g) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 16 h. Amestecul de reacție a fost filtrat și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 392,2 (M+H)⁺.

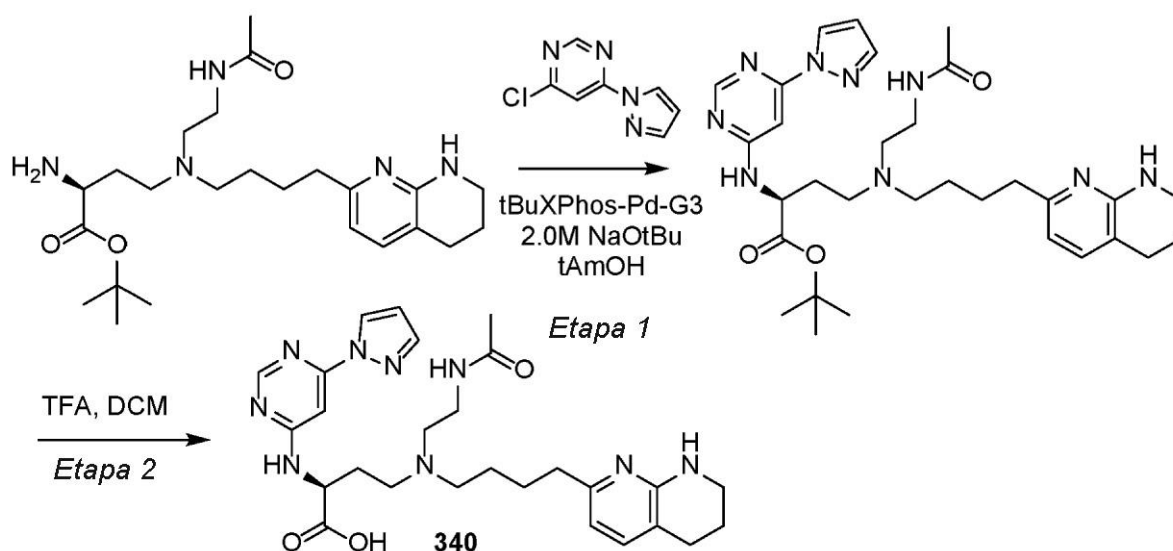
Etapa 6: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)butanoic**: La o soluție de acid (2S)-4-[2-acetamidoetil-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]amino]-2-amino-butanoic (150 mg, 383 μ mol) și 5-brom-2-clor-pirimidină (89 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 548,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,28 (s, 2 H) 7,34 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,49 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 4,32 (t, J=5,73 Hz, 1 H) 3,48 (br s, 1 H) 3,32 - 3,51 (m, 3 H) 2,76 - 2,91 (m, 3 H) 2,73 (br t, J=6,17 Hz, 3 H) 2,65 (br t, J=7,39 Hz, 2 H) 2,60 - 2,68 (m, 1 H) 2,60 - 2,92 (m, 1 H) 2,15 (br d, J=3,09 Hz, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 1,87 (q, J=5,79 Hz, 2 H) 1,69 - 1,84 (m, 2 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H).

Compusul 337: acid (S)-2-((7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 338: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 339: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic.

Schema 37, Compusul 340:



Etapa 1: **2-((6(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-terț-butil**: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μ mol) și 4-clor-6-(1H-pirazol-1-

il)pirimidină (50 mg, 279 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa (279 μ L, 558 μ mol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 592,5 (M+H)⁺.

Etapă 2: **acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino) butanoat de (S)-terț-butil (148 mg, 249 μ mol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1,5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 536,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,23 (br s, 1 H) 10,63 (br s, 1 H) 8,55 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=0,73 Hz, 1 H) 8,31 (br s, 2 H) 8,07 (br s, 1 H) 7,86 (d, *J*=0,98 Hz, 1 H) 7,59 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 7,08 - 7,13 (m, 1 H) 6,63 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,57 (dd, *J*=2,57, 1,71 Hz, 1 H) 4,63 (br s, 1 H) 3,43 (br d, *J*=4,77 Hz, 4 H) 3,31 (br s, 1 H) 3,16 (br s, 5 H) 2,63 - 2,78 (m, 4 H) 2,32 (br t, *J*=12,29 Hz, 1 H) 2,18 (br s, 1 H) 1,78 - 1,86 (m, 5 H) 1,66 - 1,76 (m, 4 H).

Compusul 341: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (100 mg, 223 μ mol) și 6-clor-N,N-dimetilpirimidin-4-amină (29 mg, 186 μ mol) în t-AmOH (2 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (186 μ L, 372 μ L), apoi tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 14 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 569,6 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 130 mg, 229 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL), s-a adăugat TFA (400 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 3 h și apoi a fost concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 513,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,96 (s, 1 H) 7,76 (br s, 1 H) 6,93 - 7,12 (m, 1 H) 6,71 (br s, 1 H) 6,55 (br s, 1 H) 6,25 (d, *J*=7,21 Hz, 1 H) 5,55 (br s, 1 H) 4,26 (br s, 1 H) 3,22 (br d, *J*=5,38 Hz, 2 H)

3,10 - 3,14 (m, 2 H) 2,93 (s, 6 H) 2,54 - 2,68 (m, 5 H) 2,33 - 2,45 (m, 3 H) 1,67 - 1,96 (m, 7 H) 1,48 - 1,60 (m, 2 H) 1,31 - 1,47 (m, 2 H).

Compusul 342: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 383 μ mol) și 4-fluor-2-(trifluormetil)pirimidină (76 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 538,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,09 (br s, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 1 H) 6,71 (br s, 1 H) 6,45 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,58 (br s, 1 H) 3,32 - 3,43 (m, 3 H) 3,32 - 3,44 (m, 1 H) 2,84 (br s, 1 H) 2,73 (br d, J=5,51 Hz, 6 H) 2,47 - 2,66 (m, 1 H) 2,62 (br t, J=7,50 Hz, 2 H) 2,19 (br s, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 1,81 - 1,94 (m, 5 H) 1,71 (br s, 2 H) 1,52 - 1,65 (m, 2 H).

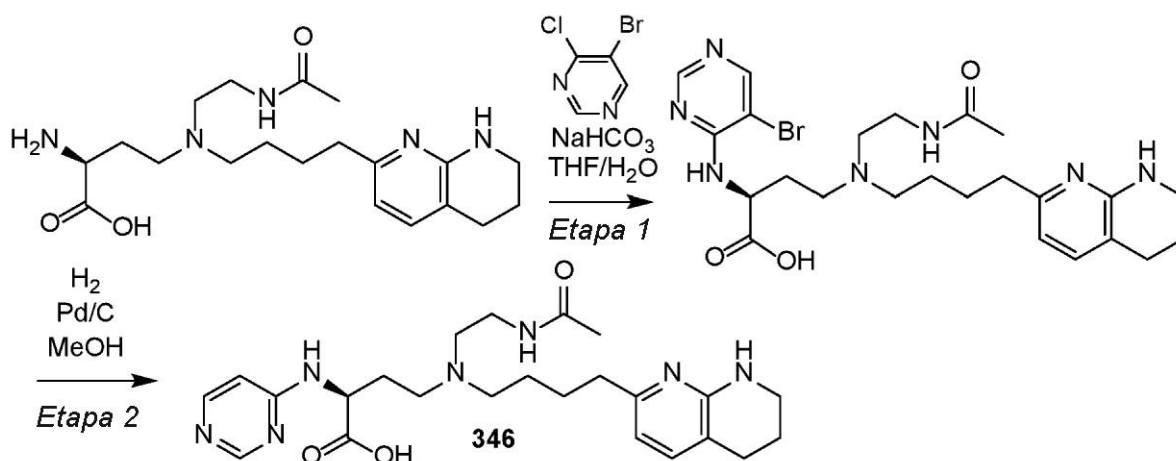
Compusul 343: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 383 μ mol) și 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (64 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 510,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,06 (s, 2 H) 7,27 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,44 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,32 (t, J=5,73 Hz, 1 H) 3,34 - 3,44 (m, 3 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 2,78 - 2,86 (m, 1 H) 2,78 - 2,89 (m, 1 H) 2,66 - 2,77 (m, 5 H) 2,56 - 2,65 (m, 3 H) 2,05 - 2,25 (m, 2 H) 1,92 (s, 3 H) 1,81 - 1,90 (m, 2 H) 1,66 - 1,79 (m, 3 H) 1,52 - 1,64 (m, 2 H) 0,85 - 0,97 (m, 2 H) 0,53 - 0,64 (m, 2 H).

Compusul 344: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (100 mg, 223 μ mol) și 4-(terț-butil)-6-clorpirimidină (32 mg, 186 μ mol) în *t*-AmOH (2 mL) s-au adăugat 2,0M *t*-BuONa în THF (186 μ L, 372 μ mol) și tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la

100°C timp de 14 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 582,5$ (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 130 mg, 223 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL), s-a adăugat TFA (400 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 526,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 7,72 (br t, J=5,18 Hz, 1 H) 7,36 (br s, 1 H) 7,04 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,57 (br d, J=11,69 Hz, 2 H) 6,24 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,38 (br s, 1 H) 3,23 (br d, J=5,07 Hz, 3 H) 3,05 - 3,18 (m, 2 H) 2,52 - 2,72 (m, 6 H) 2,32 - 2,49 (m, 4 H) 1,67 - 1,99 (m, 7 H) 1,49 - 1,64 (m, 2 H) 1,39 (dt, J=13,89, 6,73 Hz, 2 H) 1,20 (s, 9 H).

Compusul 345: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (100 mg, 223 μmol) și 4-clor-7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (31 mg, 186 μmol) în t-AmOH (2 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (186 μL, 372 μmol), tBuXPhos-Pd-G3 (15 mg, 19 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 14 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 579,5$ (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 130 mg, 225 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (500 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 523,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 13,95 - 14,35 (m, 1 H) 10,36 - 10,81 (m, 1 H) 8,22 - 8,45 (m, 2 H) 8,04 (br s, 1 H) 7,60 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 7,40 (br s, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 6,63 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,94 (br s, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,40 - 3,47 (m, 6 H) 3,10 - 3,27 (m, 4 H) 2,64 - 2,81 (m, 4 H) 2,27 - 2,46 (m, 2 H) 1,63 - 1,88 (m, 9 H).

Schema 38, Compusul 346:



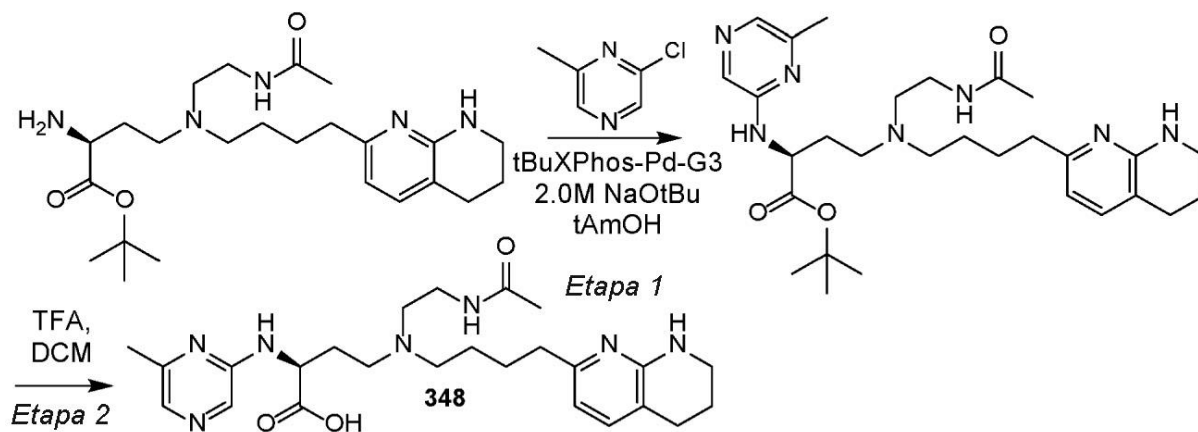
Etapa 1: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (200 mg, 511 μmol) și 5-brom-4-clorpirimidină (109 mg, 562 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (215 mg, 2,55 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 548,3$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)butanoic (200 mg, 364,65 μmol , 1 echiv.) în MeOH (20 mL) a fost adăugat Pd/C 20% în greutate (200 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 3 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 470,2$ ($M+H$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,37 (br s, 1 H) 8,04 (br s, 1 H) 7,34 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,59 (br s, 1 H) 6,48 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,49 (br s, 1 H) 3,34 - 3,48 (m, 4 H) 2,59 - 3,06 (m, 10 H) 2,06 - 2,26 (m, 2 H) 1,83 - 1,98 (m, 5 H) 1,59 - 1,81 (m, 4 H).

Compusul 347: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 350 μmol) în *i*-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (54 mg, 386 μmol) și DIPEA (305 μL , 1,75 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul

din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 495,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,25 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,87 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,50 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,49 (t, $J=5,07$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,49 (m, 4 H) 2,64 - 2,88 (m, 10 H) 2,25 (q, $J=5,44$ Hz, 2 H) 1,85 - 1,96 (m, 5 H) 1,50 - 1,81 (m, 4 H).'

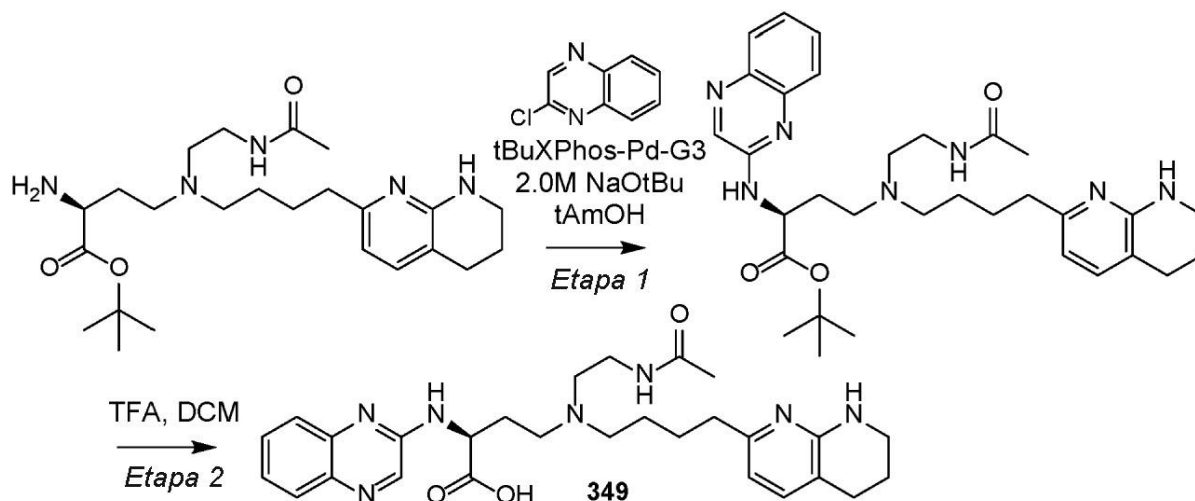
Schema 39, Compusul 348:



Etapa 1: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μ mol) și 2-clor-6-metil-pirimidină (36 mg, 279 μ mol) în t-AmOH (2 mL) s-a adăugat *t*-BuONa 2,0M în THF (279 μ L, 558 μ mol), apoi *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μ mol)) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 540,1$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 371 μ mol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA = 3 : 1 (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 484,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,81 (s, 1 H) 7,74 (br t, $J=5,38$ Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 6,51 (br s, 1 H) 6,24 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,27 (q, $J=6,11$ Hz, 1 H) 3,22 - 3,25 (m, 2 H) 3,09 - 3,16 (m, 2 H) 2,51 - 2,84 (m, 7 H) 2,44 - 2,49 (m, 1 H) 2,36 - 2,43 (m, 2 H) 2,20 (s, 3 H) 1,92 (dt, $J=13,33, 6,79$ Hz, 1 H) 1,79 - 1,85 (m, 1 H) 1,71 - 1,79 (m, 5 H) 1,53 (q, $J=7,27$ Hz, 2 H) 1,35 - 1,45 (m, 2 H).

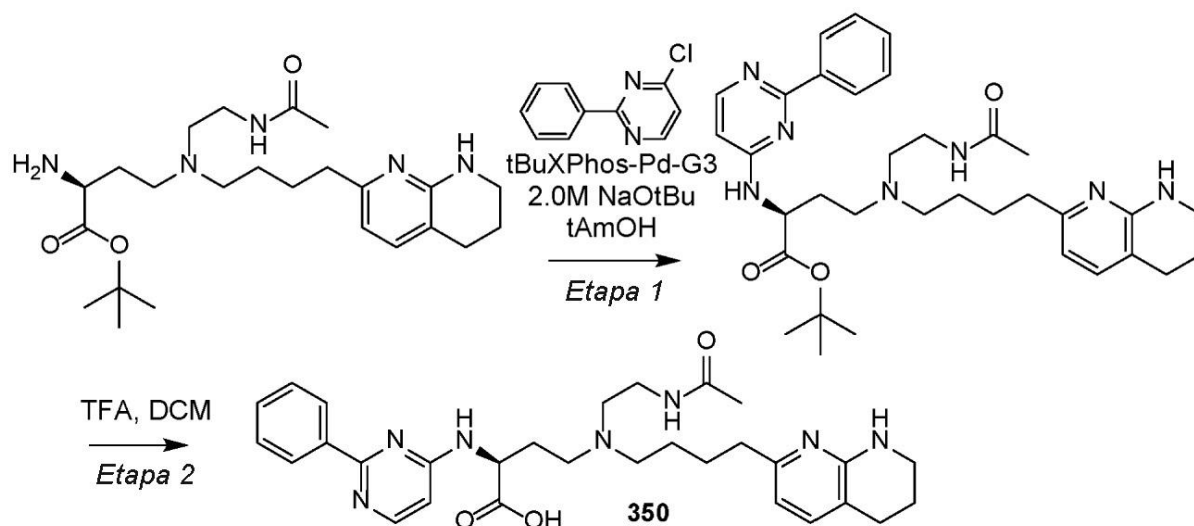
Schema 40, Compusul 349:



Etapa 1: **4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino) butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μmol) și 2-clorchinoxalină (46 mg, 279 μmol) în *t*-AmOH (2 mL) s-a adăugat *t*-BuONa 2,0M (279 μL , 558 μmol) apoi *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 576,1$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic:** 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 347 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 520,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,44 (s, 1 H) 7,86 (br s, 1 H) 7,74 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H) 7,66 (br d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 7,47 - 7,53 (m, 2 H) 7,30 (ddd, $J=8,16, 5,62, 2,54$ Hz, 1 H) 6,98 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,48 (br s, 1 H) 6,19 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,35 - 4,43 (m, 1 H) 3,22 (br d, $J=5,07$ Hz, 2 H) 3,10 - 3,15 (m, 2 H) 2,52 - 2,71 (m, 7 H) 2,33 - 2,48 (m, 3 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 1,71 - 1,77 (m, 5 H) 1,48 - 1,59 (m, 2 H) 1,34 - 1,46 (m, 2 H).

Schema 41, Compusul 350:



Etapa 1: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μmol) și 4-clor-2-fenilpirimidină (53 mg, 279 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (279 μL , 558 μmol), apoi t-BuXphos Pd (22 mg, 28 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 602,5$ ($M+H$)⁺.

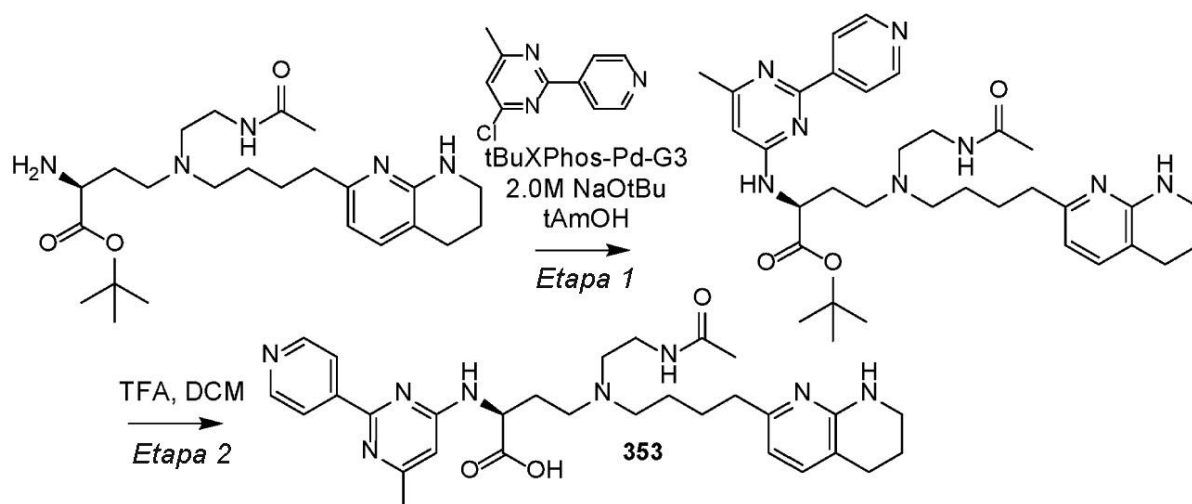
Etapa 2: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 249 μmol) a fost preluat în DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 546,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 - 8,35 (m, 2 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 7,73 (br s, 1 H) 7,62 (br s, 1 H) 7,44 (br d, $J=3,55$ Hz, 3 H) 6,99 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,39 - 6,61 (m, 2 H) 6,21 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,50 (br s, 1 H) 3,01 - 3,25 (m, 4 H) 2,66 (br dd, $J=13,39$, 6,66 Hz, 2 H) 2,58 (br t, $J=5,75$ Hz, 4 H) 2,31 - 2,43 (m, 2 H) 1,86 - 2,05 (m, 2 H) 1,71 - 1,78 (m, 5 H) 1,33 - 1,62 (m, 6 H).

Compusul 351: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 352: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic. La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-

((5-bromopirimidin-4-il)amino)butanoic (100 mg, 171 μmol) în 3:1 dioxan/ H_2O (2 mL) s-au adăugat K_2CO_3 (71 mg, 513 μmol) și acid fenilboronic (31 mg, 256 μmol), apoi $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (13 mg, 17 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 546,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,85 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,61 (s, 6 H) 6,66 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,14 (br t, $J=6,24$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,60 (m, 10 H) 2,73 - 2,88 (m, 4 H) 2,57 (br s, 1 H) 2,39 (br d, $J=7,09$ Hz, 1 H) 1,94 - 2,10 (m, 5 H) 1,83 (br s, 4 H).

Schema 42, Compusul 353:



Etapa 1: **4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μmol) și 4-clor-6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidină (57 mg, 279 μmol) în $t\text{-AmOH}$ (2 mL) s-a adăugat $t\text{-BuONa}$ 2,0 M în THF (279 μL , 558 μmol), apoi $t\text{-BuXphos Pd G3}$ (22 mg, 28 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 617,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic:** 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 324 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă

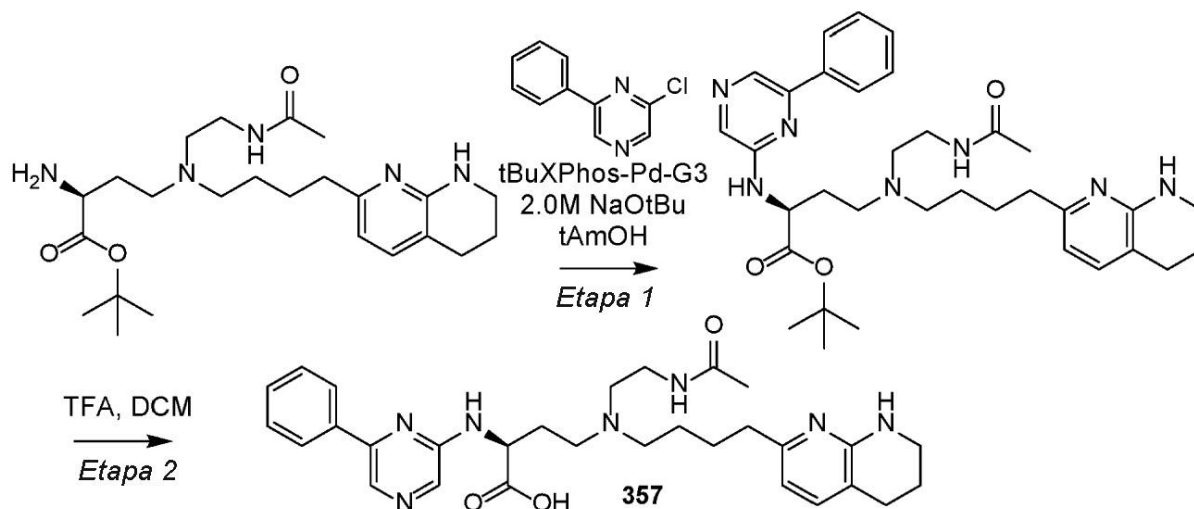
pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 561,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,66 (d, J =5,87 Hz, 2 H) 8,13 - 8,19 (m, 2 H) 7,73 (br s, 1 H) 7,64 (br s, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 6,50 (br s, 2 H) 6,20 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 4,51 (br s, 1 H) 3,20 - 3,24 (m, 2 H) 3,11 - 3,18 (m, 2 H) 2,51 - 2,80 (m, 8 H) 2,39 (br t, J =7,34 Hz, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 1,99 (dq, J =13,66, 6,73 Hz, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 1,68 - 1,79 (m, 5H) 1,49 - 1,59 (m, 2 H) 1,36- 1,46 (m, 2 H).

Compusul 354: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (200 mg, 511 μ mol) și 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (95 mg, 562 μ mol) în THF (2 mL) H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (215 mg, 2,55 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h și apoi răcit la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 524,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,62 (br s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 7,60 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,67 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 5,07 (br dd, J =8,31, 5,26 Hz, 1 H) 4,10 (s, 3 H) 3,60 (br t, J =5,69 Hz, 3 H) 3,45 - 3,55 (m, 3 H) 3,33 - 3,44 (m, 4 H) 2,77 - 2,89 (m, 4 H) 2,61 - 2,74 (m, 1 H) 2,56 (br s, 1 H) 1,75 - 2,10 (m, 9 H).

Compusul 355: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 356: acid (S)-2-([4,4'-bipiridin]-2-ilamino)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Schema 43, Compusul 357:



Etapa 1: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil: La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μ mol) și 2-clor-6-fenilpirazină (53 mg, 279 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat *t*-BuONa 2,0M (279 μ L, 558 μ mol), apoi *t*-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 602,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 371 μ mol) a fost preluat în 5:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 546,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H) 8,02 (br s, 3 H) 7,74 (br s, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 4 H) 6,99 (br d, *J*=7,21 Hz, 1 H) 6,50 (br s, 1 H) 6,20 (br d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 4,38 (br d, *J*=5,99 Hz, 1 H) 3,21 (br s, 2 H) 3,14 (br s, 2 H) 2,52 - 2,80 (m, 8 H) 2,33 - 2,43 (m, 2 H) 1,83 - 2,08 (m, 2 H) 1,68 - 1,81 (m, 5 H) 1,53 (br d, *J*=7,09 Hz, 4 H).

Compusul 358: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 359: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 360: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic. La un amestec de clorhidrat de acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoic (150 mg, 383 μ mol) în DMA (2 mL) a fost adăugată DIPEA (334 μ L, 1,92 mmol), apoi 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (102 mg, 421 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 597,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,79 (s, 1 H) 9,38 (br d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 9,07 (d, *J*=5,70 Hz, 1 H) 8,64 (t, *J*=8,11 Hz, 1 H) 8,21 (dd, *J*=8,11, 5,48 Hz, 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 2 H) 7,87 (t, *J*=6,80 Hz, 1 H) 7,58 (br s, 1 H) 6,64 (t, *J*=7,45 Hz, 1 H)

5,44 (br d, $J=7,89$ Hz, 1 H) 3,47 - 3,62 (m, 6 H) 3,33 - 3,40 (m, 4 H) 2,54 - 2,85 (m, 6 H) 1,92 - 1,99 (m, 5 H) 1,74 - 1,90 (m, 4 H).

Compusul 361: *acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.*

Compusul 362: *acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:*

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μmol) și 2-clorpirimidină-5-carbonitril (59 mg, 421 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 495,2$ (M+H)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,33 - 8,76 (m, 2 H) 7,34 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H) 6,47 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H) 4,44 - 4,55 (m, 1 H) 3,69 (br d, $J=9,65$ Hz, 2 H) 3,37 - 3,46 (m, 2 H) 2,85 - 3,05 (m, 10 H) 2,72 - 2,77 (m, 2 H) 2,60 - 2,67 (m, 2 H) 2,04 - 2,28 (m, 2 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 1,60 - 1,80 (m, 4 H).

Compusul 363: *acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.*

Compusul 364: *acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:*

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μmol) și 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (40 μL , 421 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 510,2$ (M+H)⁺. ^1H RMN (400 MHz, ethanol- d_4) δ ppm 8,35 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,28 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 6,41 (d, $J=7,45$ Hz, 1 H) 4,91 - 4,94 (m, 1 H) 3,60 - 3,71 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 3,32 - 3,39 (m, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 2,91 - 2,99 (m, 1 H) 2,88 (s, 3 H) 2,81 (br d, $J=13,59$ Hz, 1 H) 2,75 (br t, $J=6,14$ Hz, 2 H) 2,56 - 2,71 (m, 4 H) 2,24 (br d, $J=4,82$ Hz, 2 H) 1,87 - 2,01 (m, 1 H) 1,64 - 1,87 (m, 4 H) 1,50 - 1,62 (m, 1 H).

Compusul 365: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μ mol) și 5-brom-2-clorpirimidină (89 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 548,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, etanol-*d*₄) δ ppm 8,28 (s, 2 H) 7,30 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,45 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,36 (t, J=6,06 Hz, 1 H) 3,66 - 3,79 (m, 2 H) 3,36 - 3,42 (m, 2 H) 3,03 (s, 3 H) 2,98 (br dd, J=13,78, 7,17 Hz, 2 H) 2,85 - 2,92 (m, 5 H) 2,73 (t, J=5,95 Hz, 2 H) 2,62 (br t, J=7,39 Hz, 2 H) 2,14 - 2,27 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 1,88 (q, J=5,90 Hz, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 2 H) 1,59 - 1,69 (m, 2 H).

Compusul 366: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 367: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 368: acid 4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

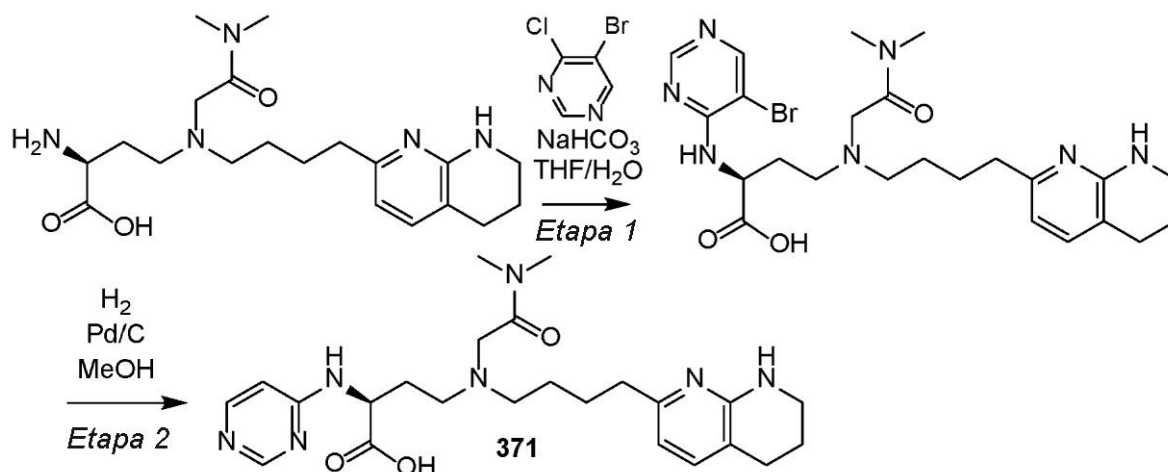
Compusul 369: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μ mol) și 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (64 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 510,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, etanol-*d*₄) δ ppm 8,07 (s, 2 H) 7,20 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,33 (t, J=5,73 Hz, 1 H) 3,55 - 3,72 (m, 2 H) 3,35 - 3,40 (m, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 2,92 - 3,00 (m, 1 H) 2,82 - 2,92 (m, 4 H) 2,78 (br t, J=7,17 Hz, 2 H) 2,71 (t, J=6,17 Hz, 2 H) 2,55 (t, J=7,50 Hz, 2 H) 2,15 - 2,27 (m,

1 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 1,87 (q, J=5,79 Hz, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 1 H) 1,62 - 1,71 (m, 2 H) 1,52 - 1,62 (m, 2 H) 0,84 - 0,97 (m, 2 H) 0,51 - 0,67 (m, 2 H).

Compusul 370: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Schema 44, Compusul 371:



Etapa 1: acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μ mol) și 5-brom-4-clor-pirimidină (89 mg, 460 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (161 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 2 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 548,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (210 mg, 383 μ mol) în MeOH (4 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (50 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 5 h. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 470,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, etanol-*d*₄) δ ppm 8,34 (s, 1 H) 7,91 (br s, 1 H) 7,26 (br d, J=7,06 Hz, 1 H) 6,58 (br s, 1 H) 6,42 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,54 (br s, 1 H) 3,58 (br d, J=15,66 Hz, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 2,85 - 2,92 (m, 4 H) 2,51 - 2,79 (m, 7 H) 2,16 (br s, 1 H) 2,05 (br d, J=5,95 Hz, 1 H) 1,87 (q, J=5,95 Hz, 2 H) 1,65 - 1,82 (m, 2 H) 1,47 - 1,65 (m, 2 H).

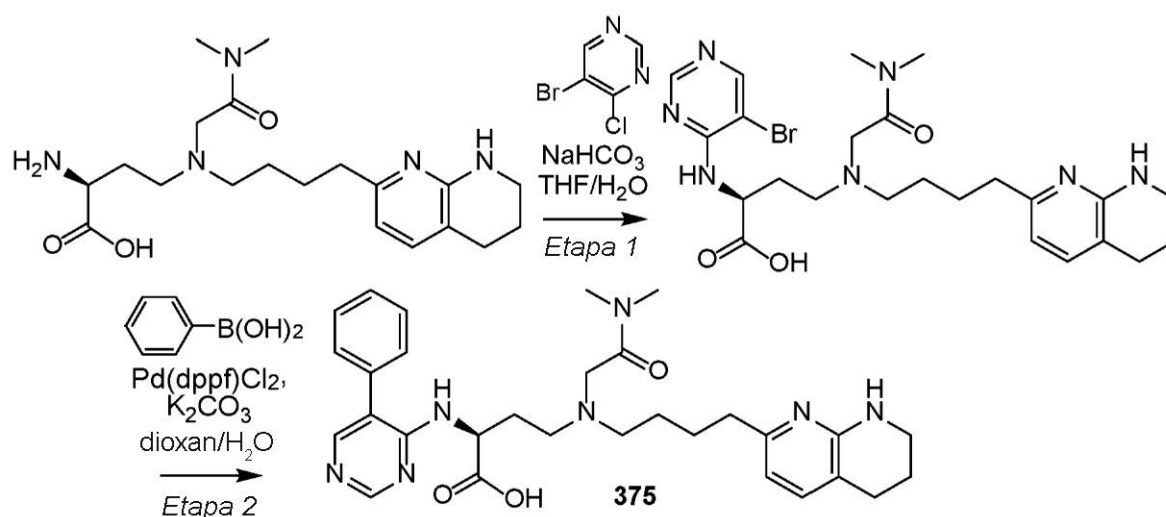
Compusul 372: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:

La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 511 μmol) și 3-clorpirazină-2-carbonitril (86 mg, 613 μmol) în *i*-PrOH (4 mL) a fost adăugată DIPEA (445 μL , 2.55 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 495,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 8,85 (br d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 1 H) 8,29 (d, J=7,94 Hz, 1 H) 7,72 - 7,85 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,18 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,33 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,04 (t, J=5,51 Hz, 1 H) 3,68 (br d, J=15,66 Hz, 1 H) 3,50 (br d, J=15,21 Hz, 1 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,05 (br d, J=4,63 Hz, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 2,86 (br dd, J=11,91, 5,73 Hz, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,70 - 2,76 (m, 1 H) 2,50 - 2,68 (m, 4 H) 2,40 (br d, J=6,39 Hz, 1 H) 2,22 - 2,33 (m, 1 H) 1,50 - 1,92 (m, 6 H).

Compusul 373: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 374: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Schema 45, Compusul 375:



Etapa 1: acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μmol) și 5-brom-4-clor-pirimidină (89

mg, 460 μ mol) în THF (1,2 mL) și H₂O (0,3 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (160,93 mg, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 1 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 548,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-((5-brompirimidin-4-il)amino)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (210 mg, 383 μ mol) și acid fenilboronic (56 mg, 459 μ mol) în dioxan (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 38 μ mol) și K₂CO₃ (106 mg, 766 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la 100°C timp de 2 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 546,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Oxid de deuteriu) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,55 - 7,65 (m, 3 H) 7,49 (br d, J=7,58 Hz, 3 H) 6,53 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 4,77 - 4,78 (m, 1 H) 4,13 - 4,28 (m, 2 H) 3,35 - 3,45 (m, 3 H) 3,18 - 3,31 (m, 3 H) 2,84 - 2,99 (m, 6 H) 2,62 - 2,79 (m, 4 H) 2,41 (br s, 1 H) 2,19 (br s, 1 H) 1,85 (q, J=5,81 Hz, 2 H) 1,70 (br s, 4H).

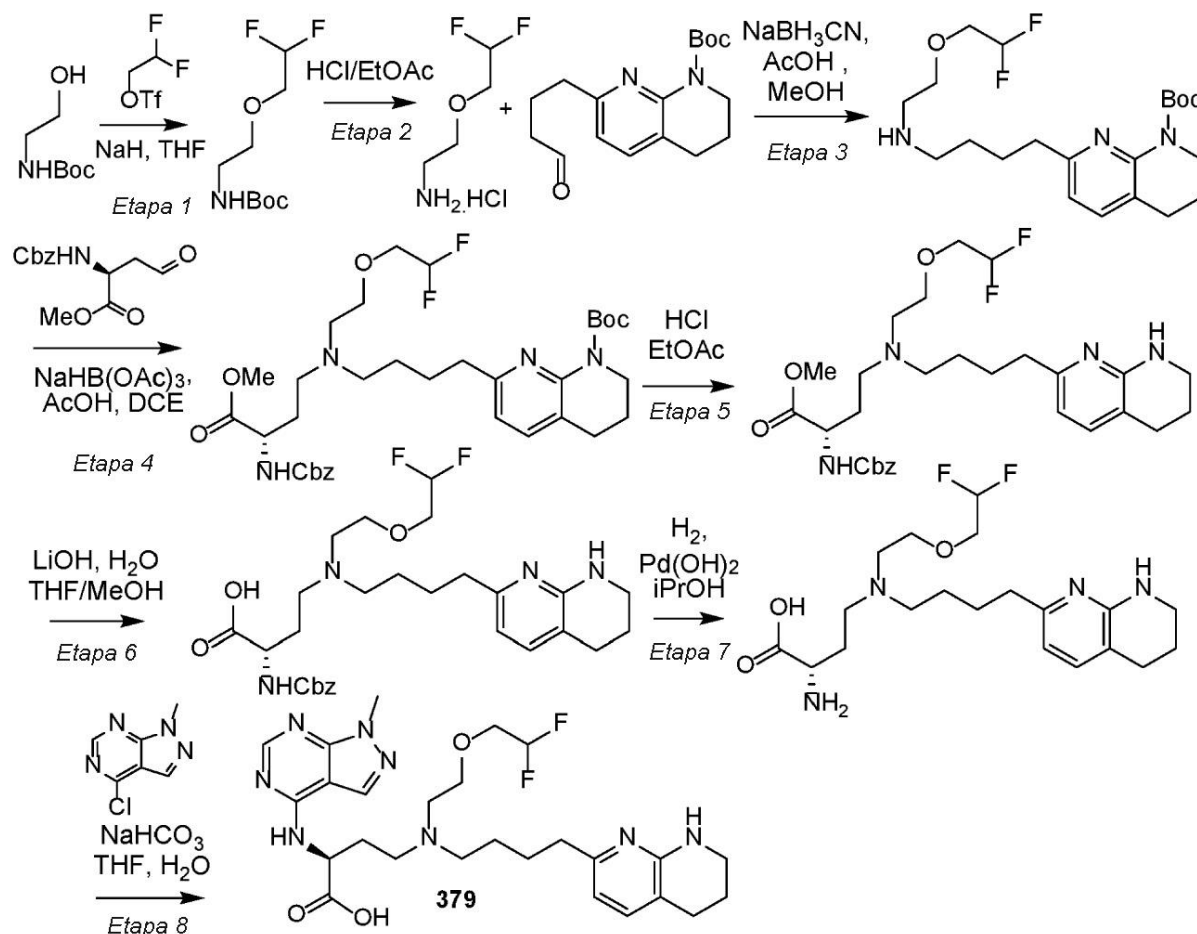
Compusul 376: **acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic.**

Compusul 377: **acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il)chinazolin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 383 μ mol) și 4-clor-2-(3-piridil)chinazolină (102 mg, 421 μ mol) în DMA (4 mL) a fost adăugată DIPEA (334 μ L, 1,92 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 12 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 597,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, etanol-*d*₄) δ ppm 9,57 (s, 1 H) 8,85 (br d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,56 - 8,65 (m, 1 H) 8,29 (d, J=7,94 Hz, 1 H) 7,72 - 7,85 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 7,18 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,33 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,04 (t, J=5,51 Hz, 1 H) 3,68 (br d, J=15,66 Hz, 1 H) 3,50 (br d, J=15,21 Hz, 1 H) 3,11 - 3,25 (m, 2 H) 3,05 (br d, J=4,63 Hz, 1 H) 2,97 (s, 3 H) 2,86 (br dd, J=11,91, 5,73 Hz, 2 H) 2,78 (s, 3 H)

2,70 - 2,76 (m, 1 H) 2,50 - 2,68 (m, 4 H) 2,40 (br d, $J=6,39$ Hz, 1 H) 2,22 - 2,33 (m, 1 H) 1,50 - 1,92 (m, 6 H).

Compusul 378: acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Schema 46, Compusul 379:



Etapa 1: (2-(2,2-difluoretoxi)etil)carbamat de terț-butil. La o soluție de (2-hidroxi)etil)carbamat de terț-butil (15 g, 93,05 mmol) în THF (100 mL) s-a adăugat o dispersie de NaH 60% în greutate în ulei mineral (8,19 g, 204,72 mmol) la -10°C și amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 min, moment în care o soluție de trifluorometansulfonat de 2,2-difluoretil (19,92 g, 93,05 mmol) în THF (10 mL) a fost adăugată prin picurare la -10°C . Amestecul a fost agitat la 0°C timp de 1 h și apoi diluat cu apă și apoi extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na_2SO_4 , filtrate, și concentrate sub presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală pentru a da compusul din titlu.

Etapa 2: clorhidrat de 2-(2,2-difluoretoxi)etanamină: (2-(2,2-difluoretoxi)etil)carbamat de terț-butil (20 g, 88,80 mmol) a fost preluat în HCl 4 M în EtOAc (111 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 30 min și apoi a fost

concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară.

Etapa 3: **7-(4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil:** La o soluție de clorhidrat de 2-(2,2-difluoretoxi)etanamină (11,94 g, 73,92 mmol) în MeOH (100 mL) s-au adăugat HOAc (5,64 mL, 98,56 mmol), NaBH₃CN (6,19 g, 98,56 mmol), apoi a fost adăugată o soluție de 7-(4-oxobutil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (15 g, 49,28 mmol) în MeOH (50 mL) la 0°C și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h. Amestecul a fost concentrat *in vid* și apoi diluat cu NaHCO₃ saturat apos și amestecul rezultat a fost extras cu EtOAc și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 414,4 (M+H)⁺.

Etapa 4: **7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(2-(2,2-difluoretoxi)etil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 7-(4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de terț-butil (19 g, 32,16 mmol) și 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoat de (S)-metil (8,53 g, 32,16 mmol) în DCE (200 mL) s-a adăugat AcOH (2,76 mL, 48,25 mmol) la 0°C, s-a adăugat NaBH(OAc)₃ (10,23 g, 48,25 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 2 h. Amestecul de reacție a fost diluat cu MeOH și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost preluat într-un amestec de DCM și NaHCO₃ saturat apos și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu DCM și extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate, și concentrate sub presiune redusă pentru a da un reziduu. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silica gel în fază normală. LCMS (ESI⁺): m/z = 663,5 (M+H)⁺.

Etapa 5: **2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil:** 7-(4-((3-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutil)(2-(2,2-difluoretoxi)etil)amino)butil)-3,4-dihidro-1,8-naftiridină-1(2H)-carboxilat de (S)-terț-butil (3,5 g, 5,28 mmol) a fost preluat în HCl 4 M în EtOAc (13,20 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 8 h și apoi a fost turnat în apă, ajustat la pH = 8 prin adăugare de NaOH 1 M, și extras cu EtOAc. Extractele organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate *in vid* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 563,4 (M+H)⁺.

Etapa 6: **acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.** La un amestec de 2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-metil (2,8 g, 4,98 mmol) în THF (10 mL) și H₂O (10 mL) și MeOH (10 mL) s-a adăugat LiOH.H₂O (418 mg, 9,95 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 1 h și apoi a fost ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și apoi a fost concentrat sub presiune redusă pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 549,4 (M+H)⁺.

Etapa 7: **acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi) etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La o soluție de clorhidrat de acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (3 g, 5,13 mmol) în *i*-PrOH (30 mL) s-a adăugat Pd(OH)₂/C 20% în greutate (720 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 3 h și apoi a fost filtrat și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 415,4 (M+H)⁺.

Etapa 8: **acid (S)-4-((2- (2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.** La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 333 μmol) în THF (1,6 mL) și H₂O (0,4 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (140 mg, 1,66 mmol), apoi 4-clor-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (62 mg, 366 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 547,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,56 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 7,59 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 5,85 - 6,16 (m, 1 H) 5,07 (br dd, J=8,01, 5,32 Hz, 1 H) 4,08 (s, 3 H) 3,94 - 4,03 (m, 2 H) 3,78 (td, J=14,73, 3,67 Hz, 2 H) 3,49 - 3,64 (m, 5 H) 3,32 - 3,40 (m, 3 H) 2,74 - 2,88 (m, 4 H) 2,46 - 2,73 (m, 2 H) 1,75 - 1,99 (m, 6 H).

Compusul 380: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 381: acid (S)-4- ((2- (2,2-difluoretoxi) etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-

tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 333 μ mol) în THF (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (56 mg, 665 μ mol), apoi 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (91 mg, 499 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 6 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 561,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,62 (s, 2 H) 7,59 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 5,84 - 6,17 (m, 1 H) 4,77 (dd, J=8,50, 5,07 Hz, 1 H) 3,96 (br d, J=4,40 Hz, 2 H) 3,78 (br t, J=14,37 Hz, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 5 H) 3,32 - 3,44 (m, 3 H) 2,72 - 2,88 (m, 4 H) 2,44 - 2,56 (m, 1 H) 2,24 - 2,38 (m, 1 H) 1,73 - 2,00 (m, 6 H).

Compusul 382: acid (S)-2-((1H pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-

il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 333 μ mol) în THF (1,6 mL) și H₂O (0,4 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (140 mg, 1,66 mmol) și apoi 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (57 mg, 366 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 533,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,87 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 7,59 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,65 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,84 - 6,15 (m, 1 H) 5,26 (dd, J=8,68, 5,26 Hz, 1 H) 3,97 (br s, 2 H) 3,77 (td, J=14,79, 3,55 Hz, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 5 H) 3,33 - 3,39 (m, 3 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,43 - 2,69 (m, 2 H) 1,77 - 1,99 (m, 6 H).

Compusul 383: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 333 μ mol) în THF (1,6 mL) și H₂O (0,4 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (140 mg, 1,66 mmol) și apoi 5-brom-2-fluorpirimidină (65 mg, 366 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 571,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,41 (s, 2 H) 7,60 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 6,64 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 5,80 - 6,22 (m, 1 H) 4,64 (dd, J=8,62, 5,07 Hz, 1 H) 3,95 (br t, J=4,65 Hz, 2 H) 3,78 (td, J=14,67, 1,83 Hz, 2 H) 3,47 - 3,55 (m, 4

H) 3,32 - 3,46 (m, 3 H) 3,25 - 3,30 (m, 1 H) 2,75 - 2,86 (m, 4 H) 2,41 - 2,52 (m, 1 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 1,96 (dt, $J=11,77$, 6,04 Hz, 2 H) 1,80 (br d, $J=2,81$ Hz, 4 H).

Compusul 384: acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic:

La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 332 μ mol) în THF (1,6 mL) și H₂O (0,4 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (140 mg, 1,66 mmol) și apoi 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (67 mg, 366 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 561,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,25 (br d, $J=6,11$ Hz, 1 H) 7,59 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,88 (d, $J=6,11$ Hz, 1 H) 6,64 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,82 - 6,17 (m, 1 H) 4,83 (br s, 1 H) 3,95 (br s, 2 H) 3,77 (td, $J=14,70$, 3,61 Hz, 2 H) 3,45 - 3,57 (m, 5 H) 3,32 - 3,45 (m, 3 H) 2,72 - 2,90 (m, 4 H) 2,43 - 2,56 (m, 1 H) 2,25 - 2,40 (m, 1 H) 1,70 - 2,03 (m, 6 H).

Compusul 385: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 386: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 387: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 388: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 389: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 390: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 391: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 392: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 393: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 394: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 395: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 396: acid 2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 397: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 398: acid (S)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 399: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirol[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 400: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 401: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 402: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 403: acid (S)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 404: acid 2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 405: acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 406: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 407: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 408: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 409: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 410: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 411: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 412: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 413: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 414: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 415: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)butanoic.

Compusul 416: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 417: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)butanoic.

Compusul 418: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 419: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic.

Compusul 420: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 421: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 422: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 423: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 424: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H indol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 425: acid (R)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 426: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 427: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 428: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 429: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 430: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 431: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 432: acid (S)-2-((1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 433: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 434: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 435: acid (S)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 436: acid (S)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 437: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 438: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 439: acid (S)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 440: acid (S)-2-((7-metil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 441: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 442: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 443: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 444: acid (S)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 445: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 446: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 447: acid (S)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 448: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 449: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 450: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 451: acid (S)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 452: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 453: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 454: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 455: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 456: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 457: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 458: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 459: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 460: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 461: acid (S)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 462: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 463: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 464: acid (S)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 465: acid (S)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 466: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 467: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 468: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 469: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 470: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 471: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 472: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 473: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 474: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 475: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 476: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 477: acid (S)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 478: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 479: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 480: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 481: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 482: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 483: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 484: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 485: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 486: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 487: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 488: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il)pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 489: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 490: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 491: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 492: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 493: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 494: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 495: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 496: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 497: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 498: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 499: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic.

Compusul 500: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 501: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)butanoic.

Compusul 502: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 503: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)butanoic.

Compusul 504: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 505: acid (S)-4-((2-((5-fluorpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 506: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 507: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 508: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 509: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 510: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 511: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 512: acid (S)-2-((1H pirazolo-[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 513: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 514: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 515: acid (S)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 516: acid (S)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 517: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 518: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 519: acid (S)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 520: acid (S)-2-((7-metil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 521: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 522: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 523: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 524: acid (S)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 525: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 526: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 527: acid (S)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 528: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 529: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 530: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 531: acid (S)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 532: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 533: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 534: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 535: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 536: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 537: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 538: acid (S)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 539: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 540: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 541: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 542: acid (S)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 543: acid (S)-4-((2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 544: acid (S)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 545: acid (S)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)-4-((2-((6-metilpiridin-3-il)oxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 546: acid (S)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 547: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 548: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 549: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 550: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 551: acid (S)-2-(piridin-2-ilamino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 552: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 553: acid (S)-2-((5-bromopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 554: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 555: acid (S)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 556: acid (S)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 557: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 558: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 559: acid (S)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 560: acid (S)-2-((7-metil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 561: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 562: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 563: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 564: acid (S)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 565: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 566: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 567: acid (S)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 568: acid (S)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 569: acid (S)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 570: acid (S)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 571: acid (S)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 572: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 573: acid (S)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 574: acid (S)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 575: acid (S)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 576: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 577: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 578: acid (S)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

- Compusul 579: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 580: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 581: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 582: acid (S)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 583: acid (S)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 584: acid (S)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 585: acid (S)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-4-((2-(piridin-2-iloxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 586: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.
- Compusul 587: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.
- Compusul 588: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.
- Compusul 589: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 590: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.
- Compusul 591: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.
- Compusul 592: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 593: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 594: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.
- Compusul 595: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 596: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 597: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 598: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 599: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 600: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 601: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 602: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 603: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 604: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 605: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 606: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 607: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 608: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 609: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 610: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 611: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 612: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 613: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 614: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 615: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 616: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)butanoic.

Compusul 617: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 618: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)butanoic.

Compusul 619: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 620: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic.

Compusul 621: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 622: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 623: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 624: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 625: acid (S)-4-((2-(3,5-difluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)butanoic.

Compusul 626: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 627: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic.

Compusul 628: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 629: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 630: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 631: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 632: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 633: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 634: acid (S)-2-((1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 635: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 636: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 637: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 638: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic.

Compusul 639: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fluorpirimidin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 640: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-piolo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 641: acid (S)-2-((6-(*terț*-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 642: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 643: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 644: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 645: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 646: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic.

Compusul 647: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metoxipirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 648: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 649: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 650: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 651: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 652: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic.

Compusul 653: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-(piridin-4-il) pirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 654: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 655: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 656: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazol-5-il)amino)butanoic.

Compusul 657: acid (S)-2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 658: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)butanoic.

Compusul 659: acid (S)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 660: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic.

Compusul 661: acid (S)-2-((9H-purin-6-il)amino)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic.

Compusul 662: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 663: acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic.

Compusul 664: *acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic*.

Compusul 665: *acid (S)-4-((2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indol-3-il)amino)butanoic*.

Compusul 666: *acid (R)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura F cu (R)-2-((terț-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoat de metil, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 493,3$. $[M+H]^+$, găsită 493,3.

Compusul 667: *acid (S)-4-((2-metoxietil) (5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) pentil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină și acid (S)-4-((2-metoxietil) (5-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) pentil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic, Procedura H cu 4-clor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 507,3$. $[M+H]^+$, găsită 507,3.

Compusul 668: *acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxietan-1-amină, Procedura H cu 2-clorchinoxalină și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 493,3$. $[M+H]^+$, găsită 493,3.

Compusul 669: *acid (2S)-2-(chinazolin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil) ((tetrahidrofuran-2-il) metil)amino)butanoic*.

Compusul 670: *acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μmol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (68 mg, 378 μmol) și DIPEA (299 μL , 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 16 h și apoi lăsat să se răcească la rt și apoi ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 511,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,53 (d, $J=2,57$ Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,78 (d, $J=1,10$ Hz, 1 H) 7,20 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 7,00 (br s, 1 H) 6,54 (dd, $J=1,71, 2,69$ Hz, 1 H) 6,42 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,90 (br s, 1 H) 4,58

(t, $J=5,07$ Hz, 1 H) 4,43 - 4,49 (m, 1 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 2,80 - 3,19 (m, 6 H) 2,59 - 2,72 (m, 4 H) 1,94 - 2,31 (m, 4 H) 1,86 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,63 - 1,79 (m, 4 H).

Compusul 671: acid (S)-4-((3,3-difluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((3-fluorpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (140 mg, 344 μ mol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (102 mg, 378 μ mol,) și DIPEA (299 μ L, 1,72 mmol) și amestecul rezultat a fost agitat la 70°C timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 572,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,57 (dd, $J=0,73$, 2,08 Hz, 1 H) 8,84 (td, $J=1,86$, 8,01 Hz, 1 H) 8,63 (dd, $J=1,59$, 4,89 Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,77 - 7,90 (m, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,16 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,36 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,90 - 4,93 (m, 1 H) 4,39 - 4,60 (m, 2 H) 3,23 - 3,32 (m, 3 H) 2,89 - 3,19 (m, 5 H) 2,55 - 2,66 (m, 4 H) 2,41 - 2,52 (m, 1 H) 2,27 - 2,39 (m, 1 H) 1,95-2,15 (m, 2 H) 1,71 - 1,85 (m, 6 H).

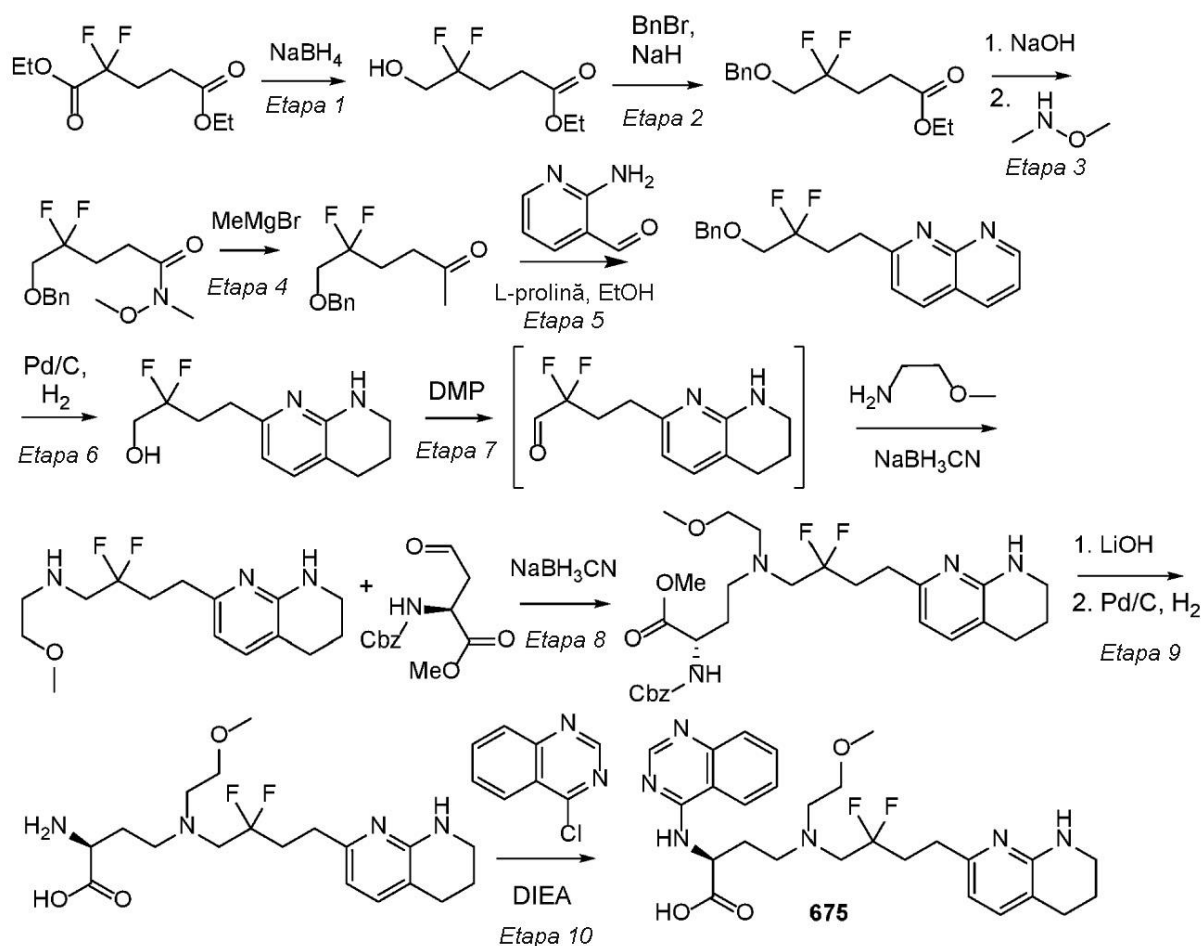
Compusul 672: acid (R)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. Din separarea chirală SFC din exemplul 213. LCMS (ESI+): $m/z = 500,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 7,98 (s, 1 H) 7,19 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,40 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 4,22 (br s, 1 H) 3,75 (br d, $J=6,62$ Hz, 1 H) 3,35 - 3,40 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,07 - 3,16 (m, 3 H) 3,03 (s, 6 H) 2,93 - 3,01 (m, 2 H) 2,70 (t, $J=6,17$ Hz, 2 H) 2,54 - 2,62 (m, 2 H) 2,22 - 2,34 (m, 1 H) 2,01 (br dd, $J=14,33$, 5,07 Hz, 1 H) 1,87 (q, $J=5,84$ Hz, 2 H) 1,72 (br s, 4 H) 1,19 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

Compusul 673: acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. Din separarea chirală SFC din Exemplul 210. LCMS (ESI+): $m/z = 513,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,34 (s, 1 H) 7,21 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 6,41 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,41 (br s, 1 H) 3,75 (br s, 1 H) 3,36 - 3,40 (m, 2 H) 3,33 (s, 3 H) 3,29 - 3,30 (m, 1 H) 2,90 - 3,19 (m, 5 H) 2,70 (t, $J=6,17$ Hz, 2 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 2,22 - 2,35 (m, 1 H) 2,06 (br dd, $J=14,77$, 5,51 Hz, 1 H) 1,87 (q, $J=5,95$ Hz, 2 H) 1,73 (br s, 4 H) 1,27 (s, 9 H) 1,19 (d, $J=5,95$ Hz, 3 H).

Compusul 674: acid (R)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic. Din separarea chirală SFC din Exemplul 209. LCMS (ESI+): m/z

= 510,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,19 (s, 1 H) 7,53 (d, *J*=7,06 Hz, 1 H) 7,12 (d, *J*=3,53 Hz, 1 H) 6,63 (d, *J*=3,31 Hz, 1 H) 6,58 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 4,74 (br d, *J*=6,39 Hz, 1 H) 3,90 (br s, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,54 - 3,67 (m, 1 H) 3,47 (t, *J*=5,51 Hz, 2 H) 3,38 (br s, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,35 (s, 1 H) 3,27 (br d, *J*=10,58 Hz, 1 H) 3,02 - 3,22 (m, 2 H) 2,69 - 2,85 (m, 4 H) 2,54 (br s, 1 H) 2,18 (br d, *J*=18,74 Hz, 1 H) 2,04 (s, 1 H) 1,85 - 1,97 (m, 4 H) 1,78 (br s, 1 H) 1,25 (d, *J*=5,95 Hz, 3 H).

Schema 47, Compusul 675:



Etapa 1: 4,4-difluor-5-hidroxipentanoat de etil. La 0° C, la o soluție de 2,2-difluoropentandioat de dietil (1 g, 4,46 mmol) în THF/metanol (6/4 mL) a fost adăugată în porții borhidrură de sodiu (253 mg, 6,7 mmol). După adăugare, amestecul a fost lăsat să se agite la 0°C timp de 30 min; apoi a fost încălzit la rt și agitat 1 h. Reacția a fost stinsă prin adăugare de soluție de NH₄Cl; extrasă cu acetat de etil (50 mL x 2). Faza organică combinată a fost spălată cu soluție salină; uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pentru a da 4,4-difluor-5-hidroxipentanoat de etil (800 mg). LCMS (ESI⁺): m/z = 182,08; [M+H]⁺ găsită 183,4.

Etapa 2: **5-(benziloxi)-4,4-difluorpentanoat de etil**. La 0°C, la o soluție de THF de 4,4-difluor-5-hidroxipentanoat de etil (800 mg, 4,4 mmol) s-a adăugat NaH (dispersie 60% în ulei mineral, 264 mg, 6,6 mmol) și s-a agitat timp de 10 min. A fost adăugată bromură de benzil (6,6 mmol, 784 μL); s-a încălzit lent până la rt și s-a agitat timp de 1 h. Reacția a fost stinsă prin adăugare de soluție de NH₄Cl; extrasă cu acetat de etil (30 mL x 2). Faza organică combinată a fost spălată cu soluție salină; uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pentru a da 5-(benziloxi)-4,4-difluorpentanoat de etil (1,17 g, randament 97% yield).

Etapa 3: **5-(benziloxi)-4,4-difluor-N-metoxi-N-metilpentanamidă**. La o soluție de 5-(benziloxi)-4,4-difluorpentanoat de etil (1,17 g, 4,3 mmol) în metanol a fost adăugată soluție de NaOH (2 M, 4,3 mL) la rt. Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 h. A fost acidulat cu soluție de HCl 1 N și extras cu DCM (20 mL x 3). Faza organică combinată a fost uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată în vid. Produsul brut a fost utilizat direct în etapa următoare fără purificare suplimentară.

La un amestec de acid 5-(benziloxi)-4,4-difluorpentanoic (720 mg, 2,95 mmol) în THF (10 mL) s-au adăugat HATU (1,35 g, 3,53 mmol), DIEA (1,29 mL, 7,37 mmol), și clorhidrat de N,O-dimetilhidroxilamină (346 mg, 3,53 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 5 h. La amestec s-a adăugat H₂O (10 mL); a fost extras cu DCM (20 mL x 2). Faza organică combinată a fost uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pentru a da 5-(benziloxi)-4,4-difluor-N-metoxi-N-metilpentanamidă (300 mg). LCMS (ESI+): m/z = 287,13; [M+H]⁺ găsită 288,10.

Etapa 4: **6-(benziloxi)-5,5-difluorhexan-2-onă**. La 0°C, la o soluție de THF de 5-(benziloxi)-4,4-difluor-N-metoxi-N-metilpentanamidă (300 mg, 1,0 mmol) a fost adăugată bromură de metilmagneziu în soluție de THF (3 M, 0,7 mL, 2 mmol). Aceasta a fost lăsată să se agite la 0°C timp de 30 min. Reacția a fost stinsă prin adăugare de soluție de NH₄Cl; a fost extrasă cu acetat de etil (30 mL x 2). Faza organică combinată a fost spălată cu soluție salină; uscată cu Na₂SO₄ anhidru, filtrată și concentrată în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană pentru a da 6-(benziloxi)-5,5-difluorhexan-2-onă (200 mg).

Etapa 5: **2-(4-(benziloxi)-3,3-difluorbutil)-1,8-naftiridină**. La un amestec de 6-(benziloxi)-5,5-difluorhexan-2-onă (200 mg, 0,82 mmol) și 2-aminopiridină-3-carbaldehidă (131 mg, 1,07 mmol) în EtOH (10 mL) a fost adăugată L-prolină (48 mg,

0,41 mmol). Amestecul a fost refluxat la 85°C timp de 12 h. LCMS a indicat că reacția a fost finalizată. Amestecul a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană (Hexani/Acetate de etil=1/1 până la 1:3) pentru a da 2-(4-(benziloxi)-3,3-difluorbutil)-1,8-naftiridină (160 mg, randament 59%) ca un solid galben. LCMS (ESI+): $m/z = 328,14$; $[M+H]^+$ găsită 329,18.

Etapă 6: **2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-ol**. Un balon care conține 2-(4-(benziloxi)-3,3-difluorbutil)-1,8-naftiridină (160 mg, 0,49 mmol) a fost încărcat cu $Pd(OH)_2$ (20% în greutate pe cărbune, 15 mg) și apoi diluat cu MeOH (3 mL). Balonul a fost evacuat și reumplut cu H_2 timp de 3 cicluri și apoi agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 15 h. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de CELITE® și concentrat *in vacuo* pentru a da 2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-ol care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 242,12$; $[M+H]^+$ găsită 243,024.

Etapă 7: **2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butanal**. La o soluție de 2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-ol (35 mg, 145 μ mol) în CH_2Cl_2 (2 mL) la temperatura camerei a fost adăugat periodinan Dess-Martin (64 g, 152 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat pentru un timp suplimentar de 2 h la temperatura camerei. Apoi a fost adăugată 2-metoxietan-1-amină (17 mg, 219 μ mol), urmată de triacetoxiborohidru de sodiu (77 mg, 364 μ mol). Amestecul de reacție a fost agitat la rt timp de 15 h. Amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin cromatografie în fază inversă pentru a furniza 2,2-difluor-N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-amină. LCMS (ESI+): $m/z = 299,18$; $[M+H]^+$ găsită 300,833.

Etapă 8: **(S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil) (2-metoxietil)amino)butanoat de metil**. Soluția de reacție a 2,2-difluor-N-(2-metoxietil)-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il) butan-1-aminei (15 mg, 50 μ mol), (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoatului de metil (4 mg, 60 μ mol), și cianoborhidru de sodiu (4 mg, 60 μ mol) în DCM/MeOH (1/0,5 mL) a fost agitată la temperatura camerei timp de 12 h. Amestecul de reacție a fost concentrat și purificat prin cromatografie în fază inversă pentru a furniza (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil) (2-metoxietil)amino)butanoat de metil. LCMS (ESI+): $m/z = 548,28$; $[M+H]^+$ găsită 549,337.

Etape 9: **acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)butanoic**. La o soluție de (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)butanoat de metil (20 mg, 36 μ mol) în 4:1:1 THF/MeOH/H₂O (1,0 mL) s-a adăugat LiOH (3 mg, 109 μ mol) și amestecul rezultat a fost agitat la temperatura camerei timp de 2 h. Amestecul a fost apoi neutralizat cu AcOH și purificat prin HPLC preparativă în fază inversă pentru a da acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)butanoic. LCMS (ESI⁺): m/z = 534,27; [M+H]⁺ găsită 535,184.

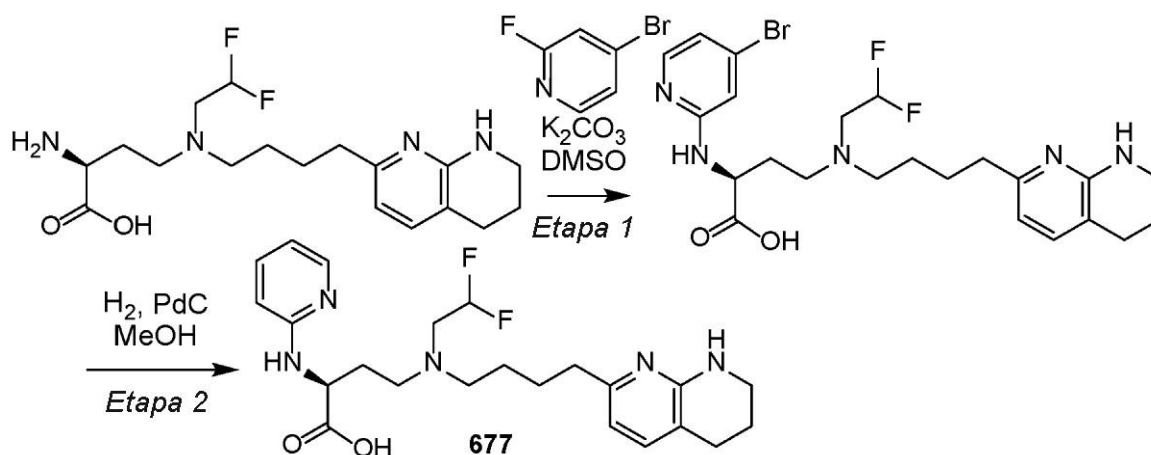
Un balon care conține acid (S)-2-(((benziloxi)carbonil)amino)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)butanoic (14 mg, 26 μ mol) în MeOH (1 mL) a fost încărcat cu Pd(OH)₂ (20 % în greutate pe carbon, 1 mg). Balonul a fost evacuat și reumplut cu H₂ timp de 3 cicluri și apoi agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 12 h. Amestecul a fost filtrat printr-un strat de CELITE® și concentrat *in vacuo* pentru a da acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)butanoic. LCMS (ESI⁺): m/z = 400,23; [M+H]⁺ găsită 401,067.

Etape 10: **acid (S)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic**. Un amestec de 4-clorchinazolină (8 mg, 49 μ mol), acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)butanoic (13 mg, 33 μ mol), și DIEA (17 μ L, 97 μ mol) în *i*-PrOH (1 mL) a fost încălzit la 85°C timp de 15 h. Amestecul a fost apoi neutralizat cu AcOH și purificat prin HPLC preparativă în fază inversă pentru a da acid (S)-4-((2,2-difluor-4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-metoxietil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. LCMS (ESI⁺): m/z = 528,27; [M+H]⁺ găsită 529,415, ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,83 (s, 1H). 8,52 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H). 8,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H). 7,85 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H). 7,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H). 6,61 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H). 5,32 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H). 3,72 - 3,43 (m, 5H). 3,28 - 2,94 (m, 9H). 2,93 - 2,67 (m, 4H). 2,63 - 2,10 (m, 3H). 2,04 - 1,79 (m, 2H).

Compusul 676: acid (S)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-il)amino)-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-fenoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 234 μ mol) în 4:1 THF/H₂O (2 mL) au fost adăugate 7-

clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (43 mg, 258 μmol) și NaHCO_3 (59 mg, 703 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 559,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,28 - 8,65 (m, 2 H) 7,57 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 7,26 (br t, $J=7,95$ Hz, 2 H) 6,87 - 7,09 (m, 3 H) 6,65 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,11 (br dd, $J=8,50, 5,07$ Hz, 1 H) 4,41 (br d, $J=4,52$ Hz, 2 H) 4,07 (s, 3 H) 3,37 - 3,86 (m, 8 H) 2,48 - 3,00 (m, 6 H) 1,69 - 2,17 (m, 6 H).

Schema 48, Compusul 677:



Etapa 1: **acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 540 μmol) și 4-brom-2-fluorpiridină (105 mg, 594 μmol) în DMSO (4 mL) s-a adăugat K_2CO_3 (373 mg, 2,70 mmol) și amestecul a fost agitat la 100°C timp de 2 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 526,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: **(S)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-2-ilamino)butanoic acid:** La un amestec de acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-((2,2-difluoretil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 380 μmol) în MeOH (4 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (80 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 12 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 448,2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,89 (dd, $J=5,14, 1,10$ Hz, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 7,40 (ddd, $J=8,62, 6,97, 1,90$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,50 - 6,57 (m, 1 H)

6,46 (dd, $J=10,51$, 7,95 Hz, 2 H) 5,68 - 6,08 (m, 1 H) 4,25 (dd, $J=7,09$, 4,89 Hz, 1 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 2,50 - 2,84 (m, 10 H) 2,03 - 2,14 (m, 1 H) 1,92 - 2,03 (m, 1 H) 1,81 - 1,91 (m, 2 H) 1,68 - 1,80 (m, 2 H) 1,58 - 1,59 (m, 1 H) 1,48 - 1,59 (m, 1 H).

Compusul 678: *acid (S)-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic*. La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(dimetilamino)-2-oxoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (103 mg, 264 μmol) și 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (49 mg, 291 μmol) în THF (2 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (111 mg, 1.32 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 hr și apoi răcit la rt și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 524,3$.

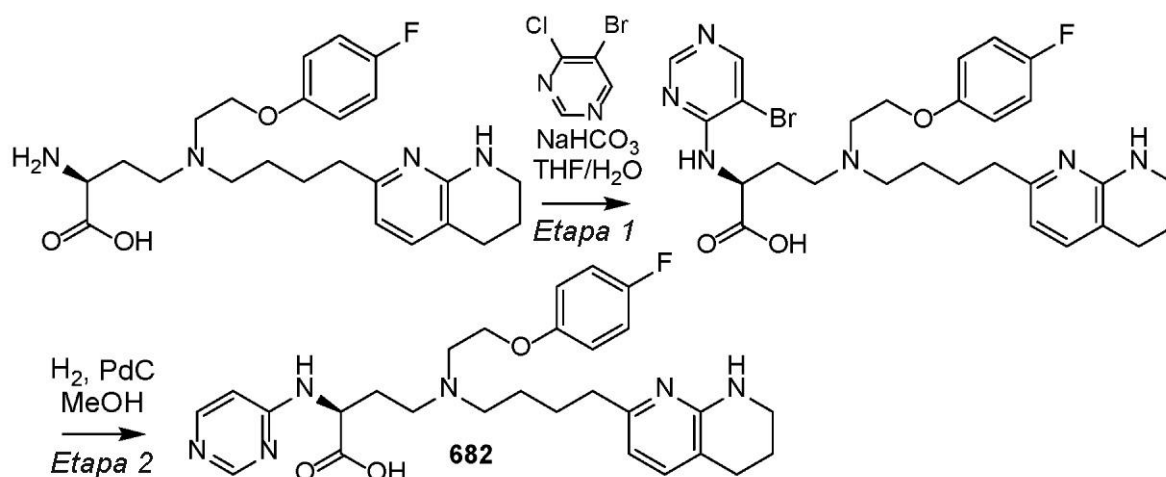
Compusul 679: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)butanoic*: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (100 mg, 231 μmol) și 7-clor-2-metil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidină (43 mg, 254 μmol) în THF (2 mL) și H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (97 mg, 1,15 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 529,2$ ($M+H$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,63 (br s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 7,59 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,15 - 5,35 (m, 1 H) 5,08 (br dd, $J=8,38$, 5,32 Hz, 1 H) 4,10 (s, 3 H) 3,54 - 3,75 (m, 6 H) 3,49 - 3,53 (m, 2 H) 3,41 (s, 5 H) 2,77 - 2,85 (m, 4 H) 2,53 - 2,74 (m, 2 H) 1,79 - 1,99 (m, 6 H).

Compusul 680: *acid (S)-4-((2-fluor-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. O soluție de acid (S)-4-(((3-fluoroxetan-3-il)metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic (5 mg) în apă (1 mL) a fost adăugat acid sulfuric (0,1 mL). Amestecul de reacție a fost agitat la 80°C timp de 6 h. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie în fază inversă pentru a furniza acid (S)-4-((2-fluor-3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic ca o sare TFA. LCMS teoretică $m/z = 541,3$; $[M+H]^+$ găsită 541,24. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,84 (s, 1H). 8,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). 8,13 (ddd, $J = 8,4$, 7,2, 1,2 Hz, 1H). 7,93 - 7,80 (m, 2H).

7,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H). 6,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). 5,40 - 5,23 (m, 1H). 3,92 - 3,63 (m, 6H). 3,63 - 3,41 (m, 3H). 2,95 - 2,62 (m, 8H). 2,41 (s, 1H). 2,06 - 1,66 (m, 9H).

Compusul 681: *acid (S)-4-((3-hidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 3-aminopropan-1-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 493,3$. $[M+H]^+$, găsită 493,2.

Schema 49, Compusul 682:



Etapa 1: *acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 312 μmol) în 4:1 THF/H₂O (3 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (66 mg, 343 μmol) și NaHCO₃ (79 mg, 936 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h și apoi răcit la rt și concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): $m/z = 614,9$ (M+H)⁺.

Etapa 2: *acid (S)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic*: La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (188 mg, 312 μmol) în MeOH (20 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (200 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 12 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat pe coloană de *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 523,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,30 (s, 1 H) 7,90 (br s, 1 H) 7,29 (d, $J=7,02$ Hz, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 2 H) 6,81 - 6,89 (m, 2 H) 6,46 (d, $J=7,45$

Hz, 2 H) 4,49 (br s, 1 H) 4,15 (t, $J=5,26$ Hz, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 2,82 - 3,30 (m, 6 H) 2,59 - 2,80 (m, 4 H) 2,24 (br d, $J=5,26$ Hz, 1 H) 2,00 - 2,12 (m, 1 H) 1,66 - 1,96 (m, 6 H).

Compusul 683: *acid (R)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic*. Din separarea chirală SFC din exemplul 224. LCMS (ESI⁺): $m/z = 533,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,42 (br s, 1 H) 9,87 - 10,12 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,15 (br s, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 3 H) 7,91 (br s, 1 H) 7,60 (br d, $J=6,84$ Hz, 1 H) 7,40 - 7,53 (m, 3 H) 6,57 - 6,65 (m, 1 H) 4,53 (br s, 1 H) 3,84 (br s, 1 H) 3,42 (br s, 2 H) 3,28 (br s, 2 H) 3,25 (d, $J=3,09$ Hz, 3 H) 3,17 (br s, 4 H) 2,71 (br d, $J=6,39$ Hz, 4 H) 2,15 - 2,41 (m, 2 H) 1,64 - 1,86 (m, 6 H) 1,09 (br dd, $J=8,27, 6,28$ Hz, 3 H).

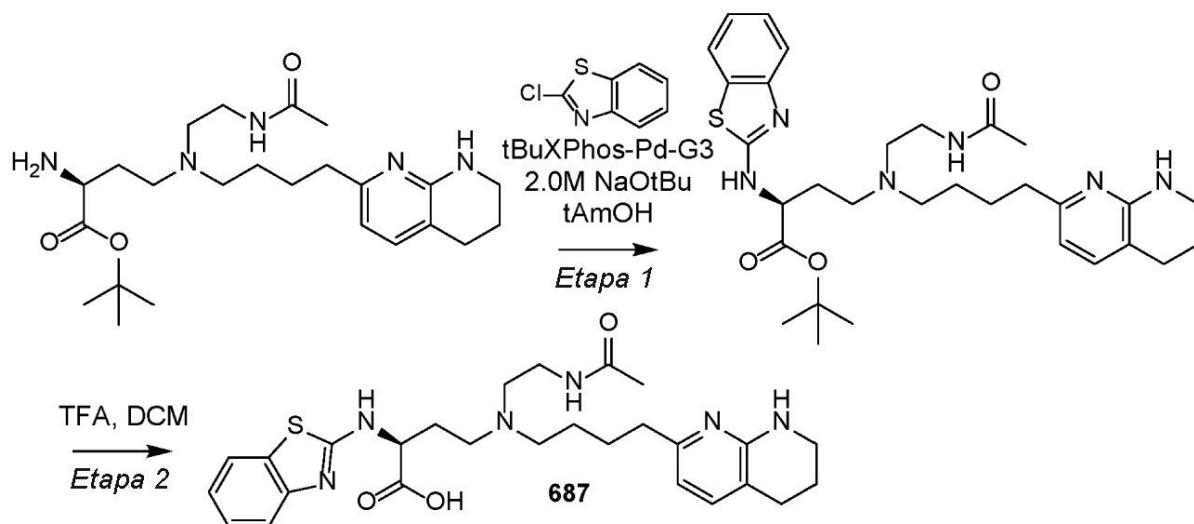
Compusul 684: *(S)-4-((2-(2-oxopirolidin-1-il)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic acid*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 1-(2-aminoetil)pirolidin-2-onă, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 546,3$. [M+H]⁺, găsită 546,3.

Compusul 685: *acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-(ciclopropil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*: La un amestec de acid (2S)-2-amino-4-[ciclopropil-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil]amino]butanoic (150 mg, 433 μ mol) în *i*-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (66 mg, 476 μ mol) și DIPEA (377 μ L, 2,16 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 450,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,24 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,85 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,48 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 6,39 (d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 4,50 (t, $J=5,29$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,46 (m, 2 H) 3,00 - 3,17 (m, 1 H) 2,53 - 2,95 (m, 7 H) 2,29 - 2,42 (m, 1 H) 2,15 (dq, $J=14,72, 5,02$ Hz, 1 H) 1,58 - 2,00 (m, 7 H) 0,54 - 0,79 (m, 4 H).

Compusul 686: *acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(4-fluorfenoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 337 μ mol) în *i*-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (52 mg, 371 μ mol) și DIPEA (294 μ L, 1,69 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi

concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 548,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,18 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,81 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,78 - 7,01 (m, 4 H) 6,46 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,52 (t, $J=5,51$ Hz, 1 H) 4,09 - 4,32 (m, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 2 H) 2,76 - 3,29 (m, 6 H) 2,52 - 2,74 (m, 4 H) 2,23 - 2,42 (m, 1 H) 2,15 (dq, $J=14,75, 4,86$ Hz, 1 H) 1,67 - 1,91 (m, 6 H).

Schema 50, Compusul 687:



Etapa 1: **4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 335 μ mol) și 2-clorbenzo[d]tiazol (47 mg, 279 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (279 μ L, 558 μ mol), apoi t-BuXphos Pd G3 (22 mg, 28 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 581,4$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)butanoic:** 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 332 μ mol) a fost preluat în 5:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 525,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 (br d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,75 (br t, $J=5,14$ Hz, 1 H) 7,66 (d, $J=7,70$ Hz, 1 H) 7,36 (d, $J=7,95$ Hz, 1 H) 7,21 (t, $J=7,58$ Hz, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 2 H) 6,72 (br s, 1 H) 6,24 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,38 (br

d, $J=5,14$ Hz, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,06 - 3,18 (m, 2 H) 2,51 - 2,78 (m, 8 H) 2,41 (br t, $J=7,34$ Hz, 2 H) 1,86 - 2,07 (m, 2 H) 1,68 - 1,83 (m, 5 H) 1,49 - 1,61 (m, 2 H) 1,35 - 1,47 (m, 2 H).

Compusul 688: acid (S)-2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic:

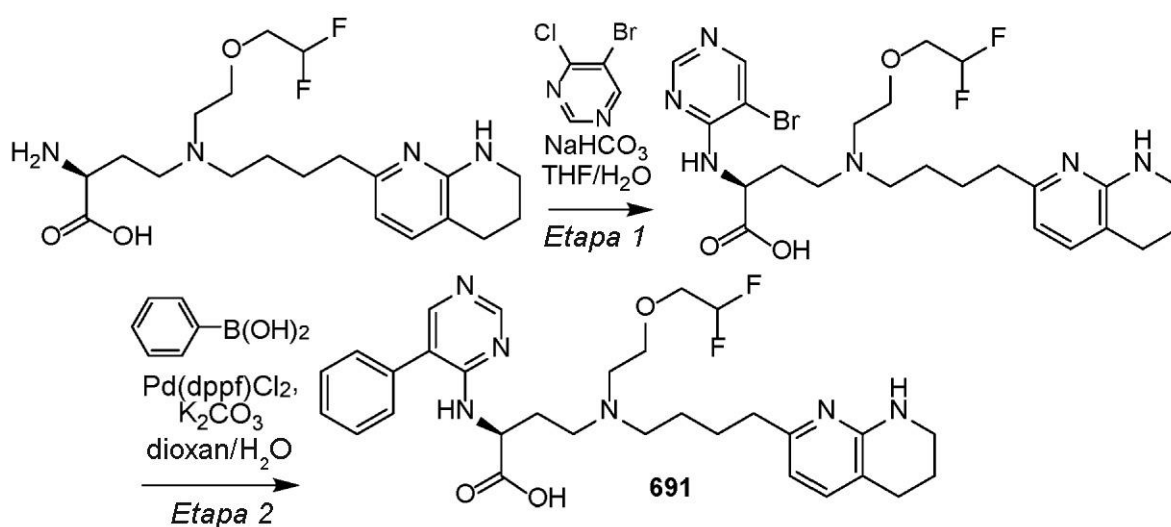
La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (44 mg, 259 μ mol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 565,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,36 (br d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 6,99 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,41 (br s, 1 H) 6,17 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,73 (br d, $J=5,26$ Hz, 1 H) 3,98 (qd, $J=9,41, 1,71$ Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 3,63 (br t, $J=5,81$ Hz, 2 H) 3,22 (br t, $J=5,20$ Hz, 2 H) 2,55 - 2,75 (m, 7 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 2,34 (br t, $J=7,46$ Hz, 2 H) 1,97 - 2,10 (m, 1 H) 1,87 (br d, $J=5,87$ Hz, 1 H) 1,73 (q, $J=5,69$ Hz, 2 H) 1,46 - 1,56 (m, 2 H) 1,37 (br d, $J=7,09$ Hz, 2 H).

Compusul 689: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 362 μ mol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) s-a adăugat NaHCO₃ (91 mg, 1,09 mmol), apoi 5-ciclopropil-2-fluorpirimidină (100 mg, 724 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 533,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,54 (br s, 2 H) 7,60 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,66 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 5,85 - 6,20 (m, 1 H) 4,82 - 4,87 (m, 1 H) 3,93 - 4,01 (m, 2 H) 3,79 (td, $J=14,77, 3,53$ Hz, 2 H) 3,40 - 3,57 (m, 6 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,32 - 2,65 (m, 2 H) 1,74 - 2,03 (m, 7 H) 1,04 - 1,12 (m, 2 H) 0,78 - 0,85 (m, 2 H).

Compusul 690: acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 362 μ mol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL)

s-a adăugat NaHCO_3 (91 mg, 1,09 mmol), apoi 4-clor-6-fenilpirimidină (138 mg, 724 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, ajustat la $\text{pH} = 6$ prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 569,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 7,87 (d, $J=7,50$ Hz, 2 H) 7,54 - 7,77 (m, 4 H) 7,29 (s, 1 H) 6,66 (d, $J=7,50$ Hz, 1 H) 5,86 - 6,19 (m, 1 H) 5,09 (br s, 1 H) 3,98 (br s, 2 H) 3,79 (td, $J=14,72, 3,42$ Hz, 2 H) 3,41 - 3,62 (m, 6 H) 3,34 (br d, $J=7,94$ Hz, 2 H) 2,75 - 2,86 (m, 4 H) 2,35 - 2,66 (m, 2 H) 1,74 - 2,00 (m, 6 H).

Schema 51, Compusul 691:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de 5-brom-4-clor-pirimidină (77 mg, 398 μmol) și acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 362 μmol) în THF (2 mL) H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (152 mg, 1,81 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): $m/z = 571,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic.** La un amestec de acid fenilboronic (38 mg, 315 μmol) și acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 262 μmol) în dioxan (1 mL) și H_2O (0,25 mL) s-au adăugat $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (19 mg, 26 μmol) și K_2CO_3 (73 mg, 525 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C

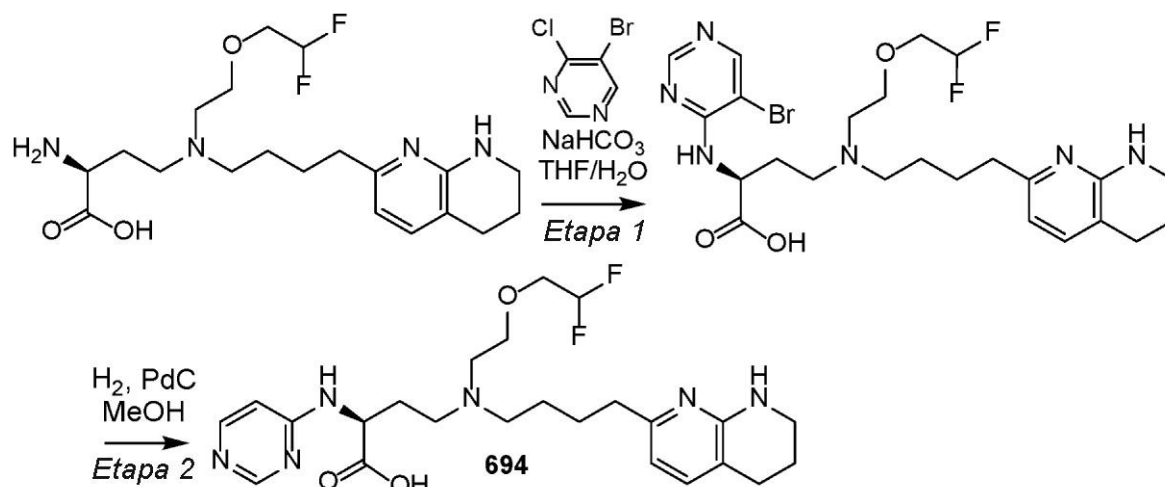
timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 569,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,40 - 7,57 (m, 5 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 6,47 (br s, 1 H) 5,90 - 6,31 (m, 2 H) 4,34 (br d, J=4,89 Hz, 1 H) 3,63 (td, J=15,22, 3,79 Hz, 2 H) 3,55 (br t, J=5,38 Hz, 2 H) 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 2,53 - 2,93 (m, 8 H) 2,40 (t, J=7,46 Hz, 2 H) 1,89 - 2,02 (m, 2 H) 1,68 - 1,78 (m, 2 H) 1,22 - 1,58 (m, 4 H).

Compusul 692: acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 362 μmol) și 4-clor-2-(3-piridil)chinazolină (96 mg, 398 μmol) în DMA (4 mL) a fost adăugată DIPEA (315 μL, 1,81 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 12 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 620,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,56 (d, J=1,54 Hz, 1 H) 8,84 (dt, J=8,10, 1,79 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=4,96, 1,65 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=8,38 Hz, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,15 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,29 - 6,38 (m, 1 H) 5,68 - 6,03 (m, 1 H) 4,91 - 4,93 (m, 1 H) 3,83 (t, J=5,07 Hz, 2 H) 3,58 - 3,69 (m, 1 H) 3,63 (td, J=14,55, 3,75 Hz, 1 H) 3,33 - 3,40 (m, 1 H) 3,17 - 3,28 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 3,07 (br s, 1 H) 3,01 - 3,28 (m, 1 H) 2,88 - 2,99 (m, 1 H) 2,51 - 2,64 (m, 4 H) 2,37 - 2,50 (m, 1 H) 2,25 - 2,37 (m, 1 H) 1,61 - 1,86 (m, 6 H).

Compusul 693: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 333 μmol) și 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (66 mg, 366 μmol) în DMA (4 mL) a fost adăugată DIPEA (290 μL, 1,66 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 12 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 559,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,50 (d, J=2,43 Hz, 1 H) 8,31 (br s, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,13 - 7,24 (m, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 6,51 (d, J=2,21 Hz, 1 H) 6,42 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 5,77 - 6,13 (m, 1 H) 4,50 (br s, 1 H) 3,77 - 3,87 (m, 2 H) 3,63 - 3,75 (m, 2 H) 3,33

- 3,43 (m, 2 H) 3,15 (br d, $J=9,48$ Hz, 2 H) 2,83 - 3,07 (m, 4 H) 2,56 - 2,73 (m, 4 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 2,03 - 2,16 (m, 1 H) 1,64 - 1,91 (m, 6 H).

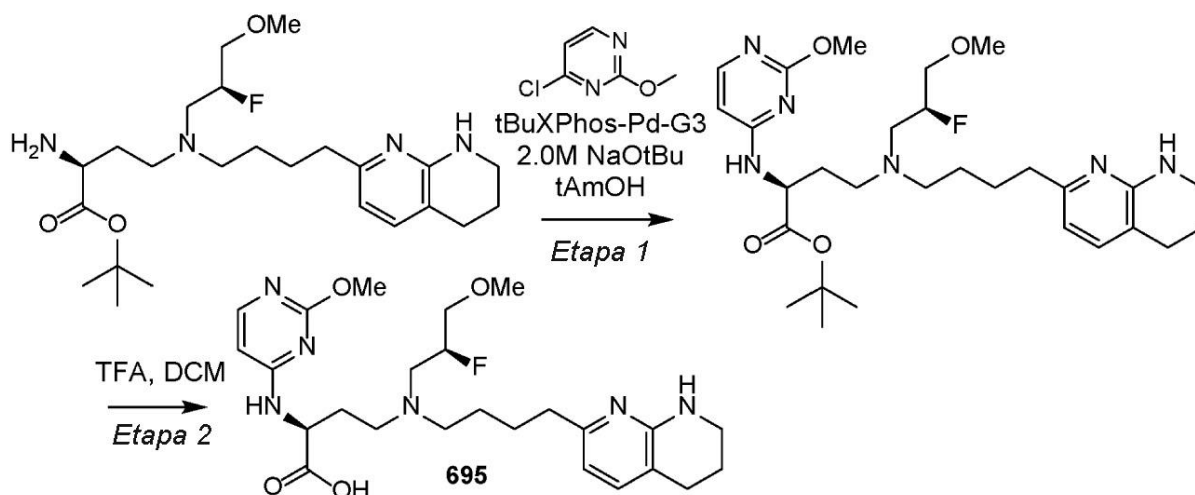
Schema 52, Compusul 694:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** La un amestec de 5-brom-4-clor-pirimidină (77,00 mg, 398,08 μmol , 1,1 *echiv.*) și acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 362 μmol) în THF (2 mL) H_2O (0,5 mL) s-a adăugat NaHCO_3 (152 mg, 1,81 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 571,3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirimidin-4-ilamino)butanoic:** La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 262 μmol) în MeOH (3 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (50 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H_2 timp de 5 h și apoi filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 493,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,37 (s, 1 H) 8,02 (br d, $J=5,62$ Hz, 1 H) 7,51 (br s, 1 H) 7,02 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,57 (br s, 1 H) 6,39 (br s, 1 H) 5,91 - 6,29 (m, 2 H) 4,38 (br s, 1 H) 3,62 - 3,69 (m, 2 H) 3,56 - 3,60 (m, 2 H) 3,23 (br t, $J=5,38$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,78 (m, 8 H) 2,39 (t, $J=7,46$ Hz, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,68 - 1,83 (m, 3 H) 1,47 - 1,61 (m, 2 H) 1,33 - 1,46 (m, 1 H) 1,33 - 1,46 (m, 1 H).

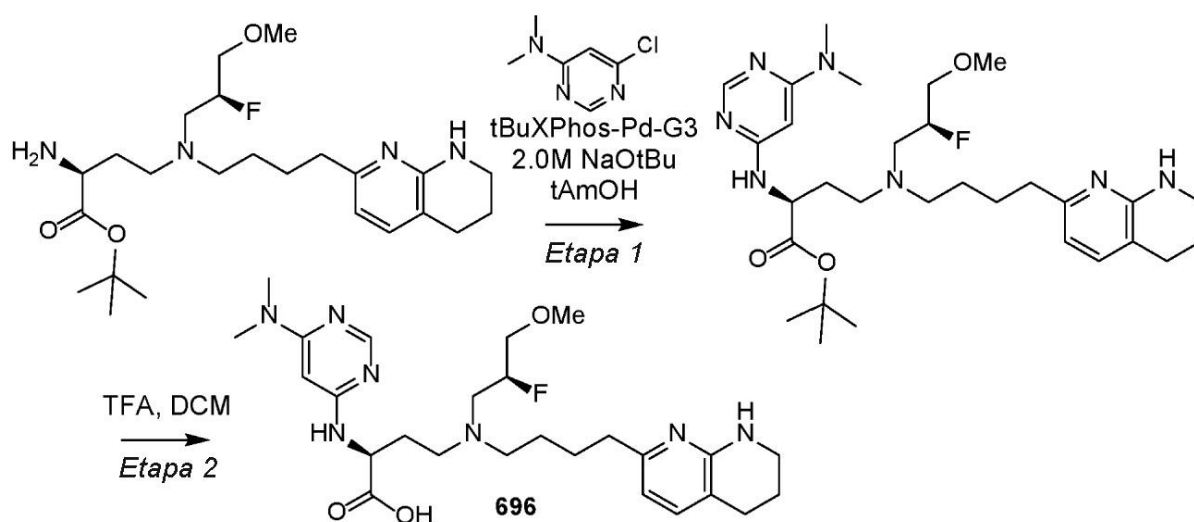
Schema 53, Compusul 695:



Etapa 1: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 4-clor-2-metoxipirimidină (40 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL), apoi s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (276 μL , 552 μmol) și t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 561,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic:** 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 357 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 5 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 505,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,33 (br s, 1 H) 11,23 (br s, 1 H) 10,10 (br d, J =18,58 Hz, 1 H) 8,12 (br s, 1 H) 8,02 (d, J =6,85 Hz, 1 H) 7,61 (d, J =7,34 Hz, 1 H) 6,56 - 6,79 (m, 2 H) 5,20 - 5,51 (m, 1 H) 4,58 - 4,82 (m, 1 H) 4,01 (s, 3 H) 3,34 - 3,65 (m, 8 H) 3,31 (s, 3 H) 3,21 (br s, 2 H) 2,64 - 2,79 (m, 4 H) 2,41 (br d, J =12,10 Hz, 1 H) 2,20 - 2,34 (m, 1 H) 1,63 - 1,85 (m, 6 H).

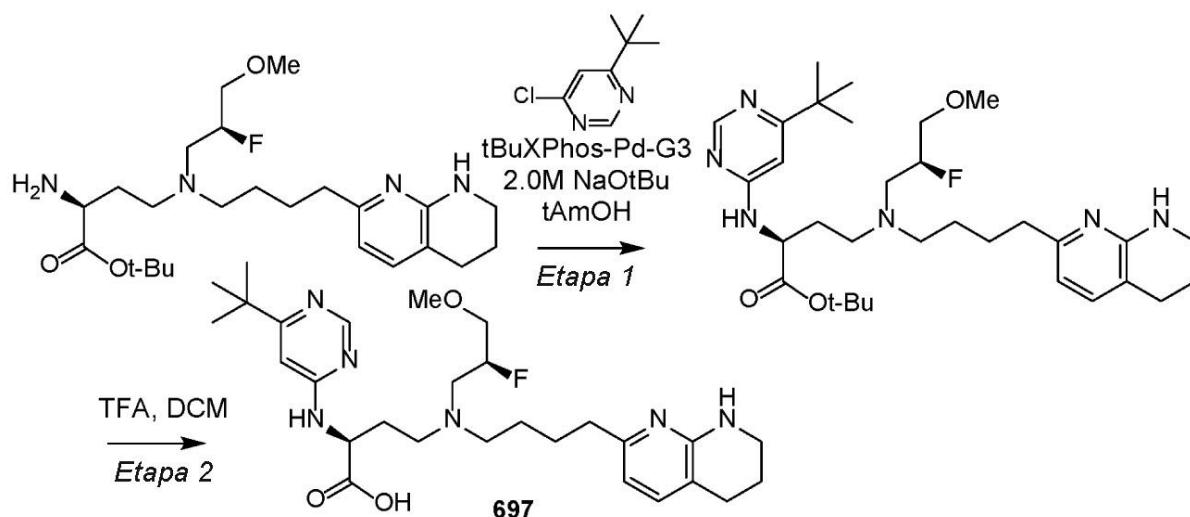
Schema 54, Compusul 696:



Etapa 1: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metoxipirimidin-4-il)amino)butanoic:** La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 6-clor-N,N-dimetilpirimidin-4-amină (44 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (276 μL , 552 μmol) și t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2,5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): $m/z = 574,5$ (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** 2-((6-(dimetilamino)pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 349 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): $m/z = 518,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,07 - 14,49 (m, 1 H) 12,99 - 13,76 (m, 1 H) 11,24 (br s, 1 H) 8,44 - 8,99 (m, 1 H) 8,48 (br d, $J=18,46$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 7,60 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,64 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,87 (br s, 1 H) 5,25 - 5,49 (m, 1 H) 4,71 (br s, 1 H) 3,34 - 3,64 (m, 7 H) 3,31 (s, 3 H) 3,19 (br d, $J=3,55$ Hz, 3 H) 3,12 (br s, 6 H) 2,64 - 2,79 (m, 4 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 2,21 (br s, 1 H) 1,64 - 1,87 (m, 6 H).

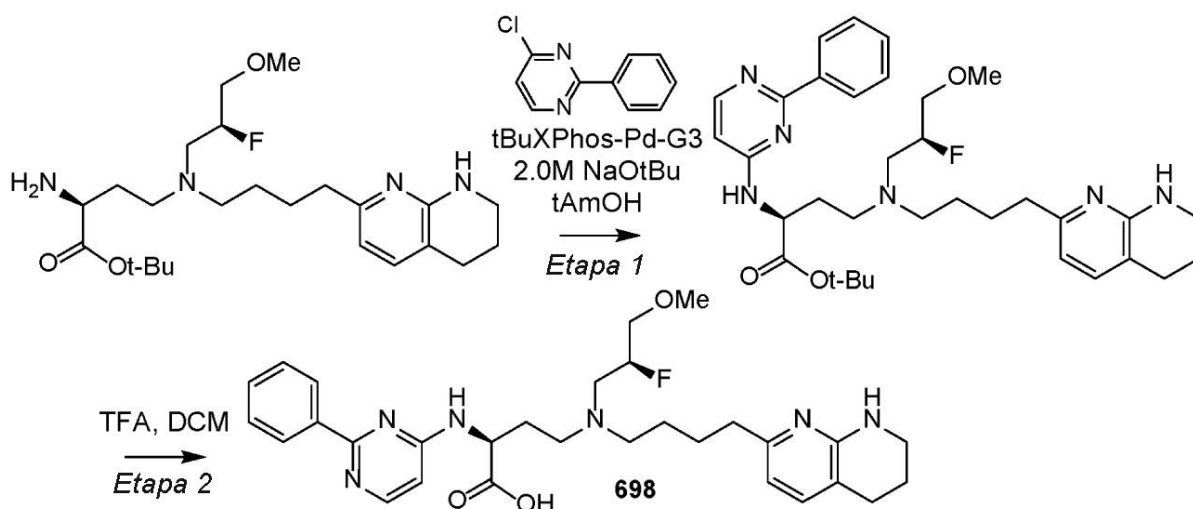
Schema 55, Compusul 697:



Etapa 1: **2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 4-(terț-butil)-6-clorpirimidină (47 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (276 μL , 552 μmol), apoi t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2,5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 587,3$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic:** 2-((6-(terț-butil)pirimidin-4-il)amino)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 341 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 531,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,07 - 14,49 (m, 1 H) 12,99 - 13,76 (m, 1 H) 11,24 (br s, 1 H) 8,44 - 8,99 (m, 1 H) 8,48 (br d, $J=18,46$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 7,60 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,64 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,87 (br s, 1 H) 5,25 - 5,49 (m, 1 H) 4,71 (br s, 1 H) 3,34 - 3,64 (m, 7 H) 3,31 (s, 3 H) 3,19 (br d, $J=3,55$ Hz, 3 H) 3,12 (br s, 6 H) 2,64 - 2,79 (m, 4 H) 2,31 - 2,45 (m, 1 H) 2,21 (br s, 1 H) 1,64 - 1,87 (m, 6 H).

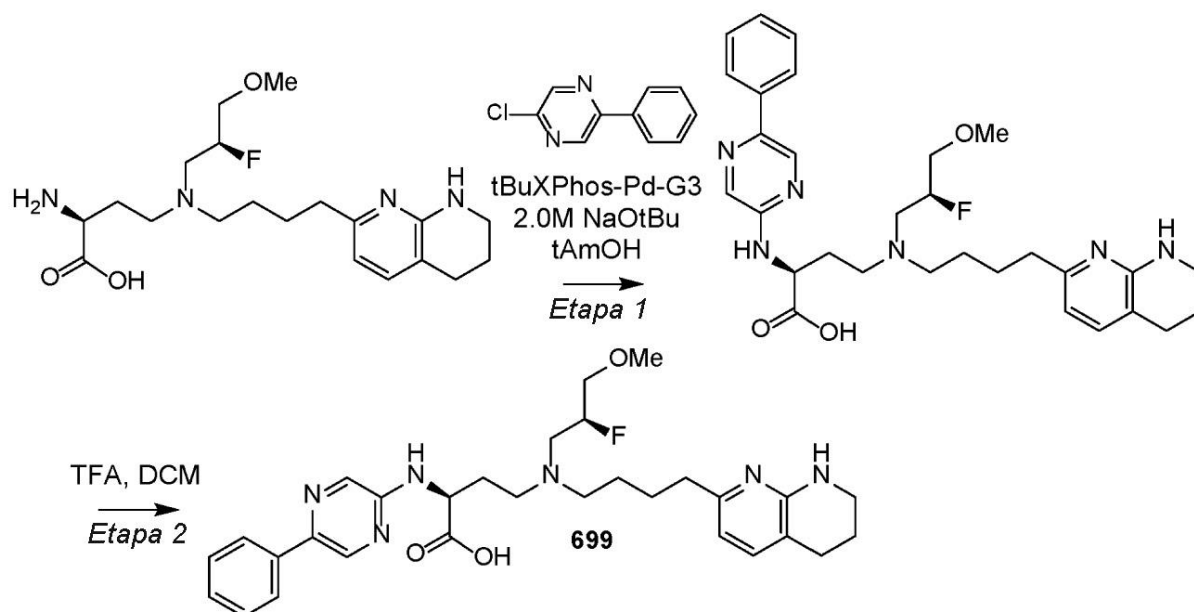
Schema 56, Compusul 698:



Etapa 1: **4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino) butanoat de (S)-terț-butil**: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 4-clor-2-fenilpirimidină (53 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (276 μL , 552 μmol), apoi t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 607,2$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoic**: 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-fenilpirimidin-4-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 330 μmol) a fost preluat în DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 551,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 (br d, $J=7,72$ Hz, 2 H) 8,15 (br d, $J=6,39$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 3 H) 6,95 (br d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 6,48 (br s, 1 H) 6,15 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 4,50 - 4,76 (m, 2 H) 3,35 - 3,47 (m, 2 H) 3,12 - 3,21 (m, 5 H) 2,51 - 2,70 (m, 6 H) 2,28 - 2,46 (m, 4 H) 1,97 (br d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 1,80 (br s, 1 H) 1,65 - 1,74 (m, 2 H) 1,49 (br s, 2 H) 1,28 - 1,40 (m, 2 H).

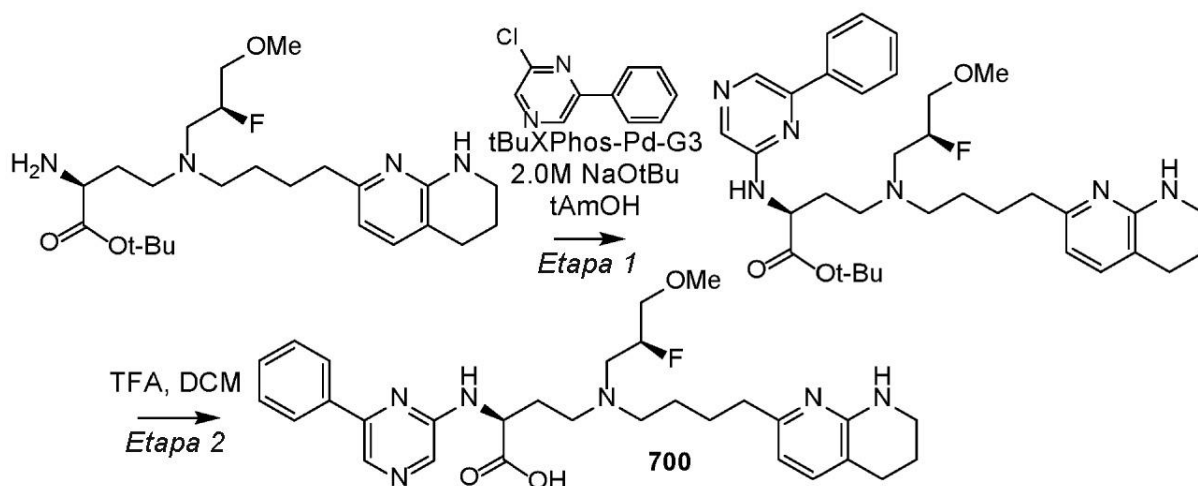
Schema 57, Compusul 699:



Etapa 1: **4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil**: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 4-clor-2-fenilpirimidină (53 mg, 276 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (276 μL , 552 μmol) și t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): $m/z = 607,2$ ($M+H$)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic**: 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 330 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 551,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,30 (br s, 1 H) 10,95 (br s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 7,92 (d, $J=7,28$ Hz, 2 H) 7,78 (br s, 1 H) 7,58 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 6,62 (d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 5,22 - 5,48 (m, 1 H) 4,50 (br s, 1 H) 3,34 - 3,65 (m, 8 H) 3,31 (s, 3 H) 3,13 (s, 2 H) 2,64 - 2,79 (m, 4 H) 2,34 (br s, 1 H) 2,22 (br s, 1 H) 1,63 - 1,86 (m, 6 H).

Schema 58, Compusul 700:



Etapa 1: 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μmol) și 2-clor-6-fenilpirazină (53 mg, 276 μmol) s-a adăugat t-AmOH (3 mL), apoi s-au adăugat 2,0M t-BuONa în THF (276 μL , 552 μmol) și t-BuXPhos Pd G3 (22 mg, 28 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 607,2 ($M+H$)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoic: 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fenilpirazin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 330 μmol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 16 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 551,3 ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 (s, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 3 H) 7,37 - 7,46 (m, 3 H) 6,99 (d, $J=7,06$ Hz, 1 H) 6,18 (dd, $J=7,28$, 2,43 Hz, 1 H) 4,55 - 4,80 (m, 1 H) 4,43 (br d, $J=5,73$ Hz, 1 H) 3,36 - 3,50 (m, 2 H) 3,09 - 3,24 (m, 5 H) 2,52 - 2,77 (m, 7 H) 2,29 - 2,47 (m, 3 H) 2,00 (br dd, $J=13,34$, 6,50 Hz, 1 H) 1,77 - 1,88 (m, 1 H) 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 1,45 - 1,56 (m, 2H) 1,31 - 1,41 (m, 2 H).

Compusul 701: acid (S)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)-2-((5-(trifluormetil)pirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 2-clor-5-(trifluormetil)pirimidină (52 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109

mg, 1.29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 579,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,64 (s, 2 H) 8,18 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 7,02 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,44 (br s, 1 H) 6,19 - 6,27 (m, 1 H) 6,19 - 6,27 (m, 1 H) 4,38 - 4,46 (m, 1 H) 3,94 - 4,06 (m, 2 H) 3,65 (br s, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 2,54 - 2,78 (m, 7 H) 2,42 - 2,48 (m, 1 H) 2,37 (t, $J=7,52$ Hz, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 1 H) 1,81 - 1,91 (m, 1 H) 1,70 - 1,79 (m, 2 H) 1,53 (tq, $J=13,50, 6,61$ Hz, 2 H) 1,32 - 1,43 (m, 2 H).

Compusul 702: acid (S)-2-((5-cianopirimidin-2-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) au fost adăugate 2-clorpirimidină-5-carbonitril (40 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109 mg, 1.29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 50°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 536,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,66 - 8,73 (m, 2 H) 8,42 (d, $J=7,46$ Hz, 1 H) 7,03 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,44 (br s, 1 H) 6,22 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,36 - 4,46 (m, 1 H) 3,96 - 4,07 (m, 2 H) 3,64 (t, $J=5,93$ Hz, 2 H) 3,24 (br t, $J=5,20$ Hz, 2 H) 2,54 - 2,79 (m, 8 H) 2,37 (t, $J=7,52$ Hz, 2 H) 1,81 - 2,06 (m, 2 H) 1,75 (q, $J=5,90$ Hz, 2 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 1,33 - 1,44 (m, 2 H).

Compusul 703: acid (S)-2-((1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în THF (1 mL) și H₂O (0,25 mL) au fost adăugate 4-clor-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidină (44 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 9 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 551,2$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,42 (br s, 1 H) 8,31 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=4,16$ Hz, 2 H) 7,00 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,46 (br s, 1 H) 6,18 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,68 - 4,78 (m, 1 H) 3,92 - 4,07 (m, 2 H) 3,64 (t, $J=5,87$ Hz, 2 H) 3,23 (br t, $J=5,38$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,78 (m, 7 H) 2,41 - 2,49 (m, 1 H) 2,34 (t, $J=7,46$ Hz, 2 H) 1,98 - 2,11 (m, 1 H) 1,88 (br d, $J=5,99$ Hz, 1 H) 1,68 - 1,78 (m, 2 H) 1,46 - 1,58 (m, 2 H) 1,31 - 1,43 (m, 2 H).

Compusul 704: acid (S)-2-((5-brompirimidin-2-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-2-clor-pirimidină (55 mg, 285 μ mol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 6 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 589,1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,37 (br s, 2 H) 7,59 (br d, J =7,09 Hz, 1 H) 7,02 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 6,40 (br s, 1 H) 6,22 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 4,22 - 4,33 (m, 1 H) 4,01 (q, J =9,41 Hz, 2 H) 3,64 (br t, J =5,87 Hz, 2 H) 3,24 (br t, J =5,07 Hz, 2 H) 2,53 - 2,79 (m, 7 H) 2,42 - 2,49 (m, 1 H) 2,38 (br t, J =7,52 Hz, 2 H) 1,79 - 2,00 (m, 2 H) 1,69 - 1,78 (m, 2 H) 1,47 - 1,59 (m, 2 H) 1,33 - 1,45 (m, 2 H).

Compusul 705: acid (S)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)-2-((2-(trifluormetil)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La o soluție de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(trifluormetil)pirimidină (52 mg, 285 μ mol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 9 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 579,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,20 (br d, J =5,75 Hz, 2 H) 7,03 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 6,82 (d, J =5,99 Hz, 1 H) 6,55 (br s, 1 H) 6,23 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 4,43 (br d, J =5,99 Hz, 1 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 3,66 (t, J =5,69 Hz, 2 H) 3,24 (br t, J =5,32 Hz, 2 H) 2,54 - 2,85 (m, 8 H) 2,34 - 2,44 (m, 2H) 1,69-2,02 (m, 4H) 1,49 - 1,58 (m, 2 H) 1,35 - 1,48 (m, 2 H).

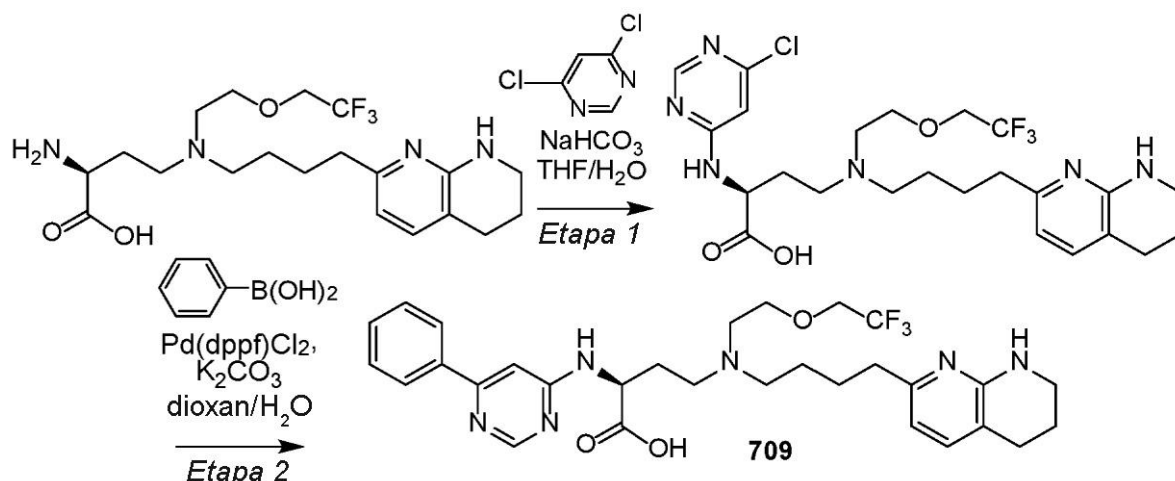
Compusul 706: acid (S)-2-((5-ciclopropilpirimidin-2-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μ mol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 1-ciclopropil-4-fluorbenzen (39 mg, 285 μ mol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 6 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 551,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,08 (s, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H)

6,37 (br s, 1 H) 6,22 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,21 - 4,32 (m, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 2 H) 3,64 (t, $J=5,93$ Hz, 2 H) 3,23 (br t, $J=5,20$ Hz, 2 H) 2,52 - 2,79 (m, 7 H) 2,42 - 2,49 (m, 1 H) 2,38 (t, $J=7,46$ Hz, 2 H) 1,78 - 1,99 (m, 2 H) 1,67 - 1,78 (m, 3 H) 1,48 - 1,60 (m, 2 H) 1,34 - 1,43 (m, 2 H) 0,81 - 0,90 (m, 2 H) 0,55 - 0,65 (m, 2 H).

Compusul 707: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μ mol) în i-PrOH (3 mL) au fost adăugate 3-clorpirazină-2-carbonitril (40 mg, 285 μ mol) și DIPEA (226 μ L, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 1 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 536,2 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,25 (d, $J=2,08$ Hz, 1 H) 7,89 (d, $J=2,08$ Hz, 1 H) 7,33 (br d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,48 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,48 - 4,55 (m, 1 H) 3,90 - 4,02 (m, 4 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 2,98 - 3,11 (m, 3 H) 2,84 - 2,92 (m, 1 H) 2,74 (br t, $J=5,99$ Hz, 2 H) 2,60 - 2,69 (m, 2 H) 2,12 - 2,34 (m, 2 H) 1,71 - 1,92 (m, 6 H).

Compusul 708: acid (S)-2-((2-(piridin-3-il) chinazolin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μ mol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-2-(piridin-3-il)chinazolină (77 mg, 285 μ mol) și DIPEA (226 μ L, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 638,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,59 (d, $J=1,47$ Hz, 1 H) 8,55 - 8,76 (m, 3 H) 8,33 (d, $J=8,19$ Hz, 1 H) 7,75 - 7,93 (m, 2 H) 7,46 - 7,62 (m, 2 H) 6,91 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,24 - 6,37 (m, 1 H) 6,09 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 4,73 - 4,82 (m, 1 H) 3,96 (q, $J=9,50$ Hz, 2 H) 3,66 (t, $J=5,87$ Hz, 2 H) 3,20 (br t, $J=4,95$ Hz, 2 H) 2,53 - 2,85 (m, 8 H) 2,29 (t, $J=7,46$ Hz, 2 H) 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 1,71 (q, $J=5,84$ Hz, 2 H) 1,46 - 1,55 (m, 2 H) 1,40 (br d, $J=6,60$ Hz, 2 H).

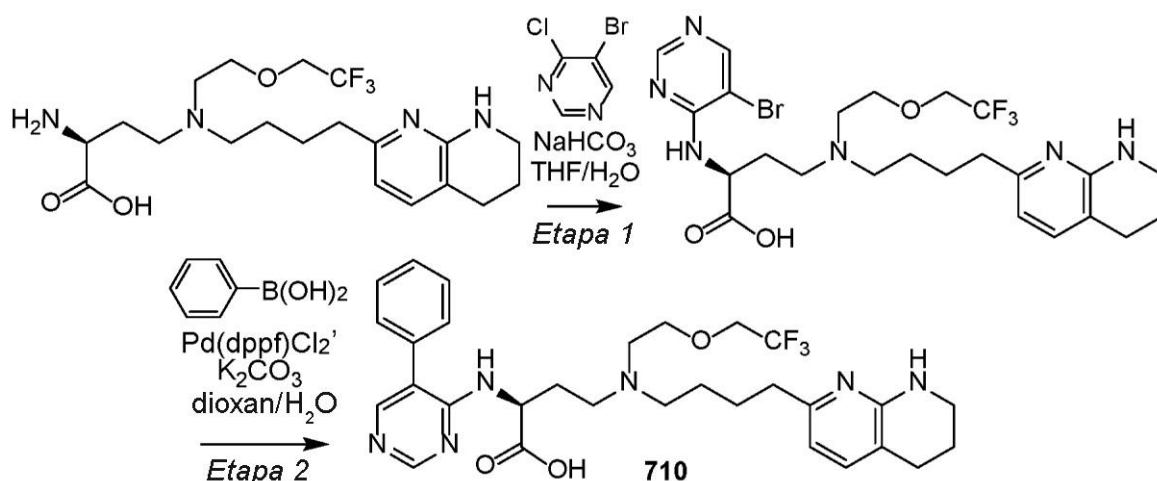
Schema 59, Compusul 709:



Etapa 1: **acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 4,6-diclorpirimidină (42 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 545,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-2-((6-fenilpirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-((6-clorpirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (141 mg, 259 μmol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (47 mg, 388 μmol), K₂CO₃ (72 mg, 517 μmol), și Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 26 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 587,3 (M+H)⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49 (s, 1 H) 7,99 (br d, J =5,38 Hz, 2 H) 7,60 (br s, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 3 H) 7,10 (br s, 1 H) 6,99 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 6,43 (br s, 1 H) 6,21 (d, J =7,21 Hz, 1 H) 4,47 (br s, 1 H) 4,02 (q, J =9,25 Hz, 2 H) 3,67 (br t, J =5,75 Hz, 2 H) 3,22 (br t, J =5,20 Hz, 2 H) 2,53 - 2,83 (m, 7 H) 2,44 - 2,48 (m, 1 H) 2,39 (br t, J =7,40 Hz, 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 1,84 (br dd, J =13,02, 6,79 Hz, 1 H) 1,70 - 1,78 (m, 2 H) 1,54 (br d, J =4,77 Hz, 2 H) 1,38 - 1,47 (m, 2 H).

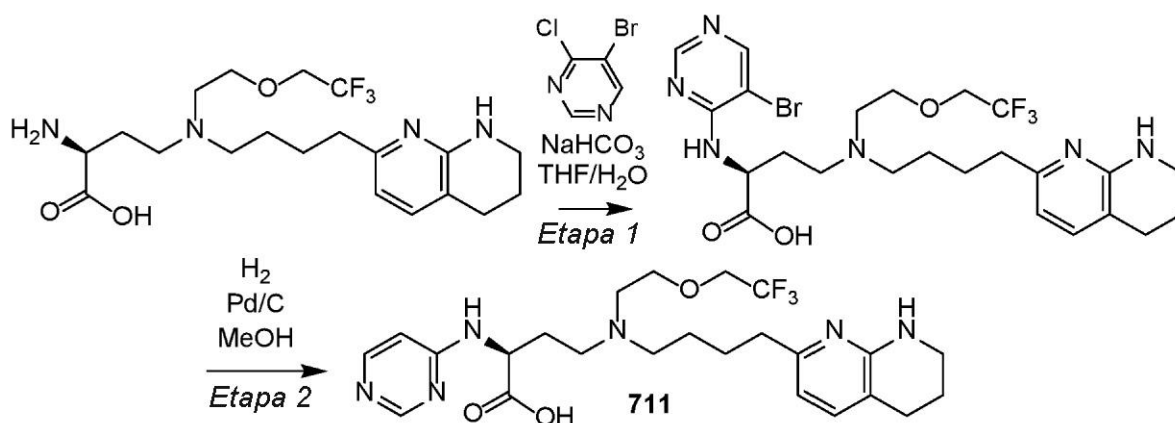
Schema 60, Compusul 710:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (55 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 3 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 589,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-2-((5-fenilpirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (152 mg, 258 μmol) în dioxan (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate acid fenilboronic (47 mg, 387 μmol), K₂CO₃ (72 mg, 516 μmol), și Pd(dppf)Cl₂ (19 mg, 26 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 587,3 (M+H)⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,46 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 7,40 - 7,58 (m, 5 H) 7,06 (br dd, *J*=13,27, 6,54 Hz, 2 H) 6,57 (br s, 1 H) 6,25 (d, *J*=7,21 Hz, 1 H) 4,41 (br d, *J*=5,62 Hz, 1 H) 4,00 (q, *J*=9,41 Hz, 2 H) 3,60 (br t, *J*=5,50 Hz, 2 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 2,54 - 2,85 (m, 8 H) 2,40 (br t, *J*=7,40 Hz, 2 H) 1,97 (br d, *J*=5,38 Hz, 2 H) 1,69 - 1,80 (m, 2 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 1,22 - 1,40 (m, 2 H).

Schema 61, Compusul 711:



Etapa 1: **acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în THF (4 mL) și H₂O (1 mL) au fost adăugate 5-brom-4-clorpirimidină (55 mg, 285 μmol) și NaHCO₃ (109 mg, 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 6 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI⁺): m/z = 589,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-2-(pirimidin-4ylamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-((5-bromopirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (152 mg, 258 μmol) în MeOH (10 mL) a fost adăugat Pd/C 10% în greutate (200 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 16 h și apoi a fost filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI⁺): m/z = 511,2 (M+H)⁺. ¹H RMN(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,38 (s, 1 H) 8,03 (br d, *J*=5,50 Hz, 1 H) 7,55 (br s, 1 H) 7,04 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 6,55 (br d, *J*=19,56 Hz, 2 H) 6,23 (d, *J*=7,21 Hz, 1 H) 4,40 (br s, 1 H) 4,01 (q, *J*=9,46 Hz, 2 H) 3,65 (br t, *J*=5,75 Hz, 2 H) 3,24 (br t, *J*=5,38 Hz, 2 H) 2,55 - 2,76 (m, 8 H) 2,40 (br t, *J*=7,40 Hz, 2 H) 1,95 (br dd, *J*=13,39, 6,54 Hz, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 3 H) 1,49 - 1,58 (m, 2 H) 1,35 - 1,45 (m, 2 H).

Compusul 712: acid (S)-2-((6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)amino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-amino-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)(2-(2,2,2-trifluoretoxi)etil)amino)butanoic (140 mg, 259 μmol) în DMA (3 mL) au fost adăugate 4-clor-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidină (51 mg,

285 μmol) și DIPEA (226 μL , 1,29 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 577,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,54 (d, $J=2,32$ Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 7,92 (br d, $J=5,75$ Hz, 1 H) 7,84 (d, $J=0,98$ Hz, 1 H) 7,07 (br s, 1 H) 6,99 (d, $J=7,21$ Hz, 1 H) 6,54 - 6,58 (m, 1 H) 6,43 (br s, 1 H) 6,20 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,51 (br s, 1 H) 3,98 - 4,05 (m, 2 H) 3,65 (br t, $J=5,87$ Hz, 2 H) 3,20 - 3,25 (m, 2 H) 2,55 - 2,78 (m, 8 H) 2,38 (br t, $J=7,40$ Hz, 2 H) 1,94 - 2,03 (m, 1 H) 1,80 (br s, 1 H) 1,71 - 1,76 (m, 2 H) 1,49 - 1,58 (m, 2 H) 1,36 - 1,44 (m, 2 H).

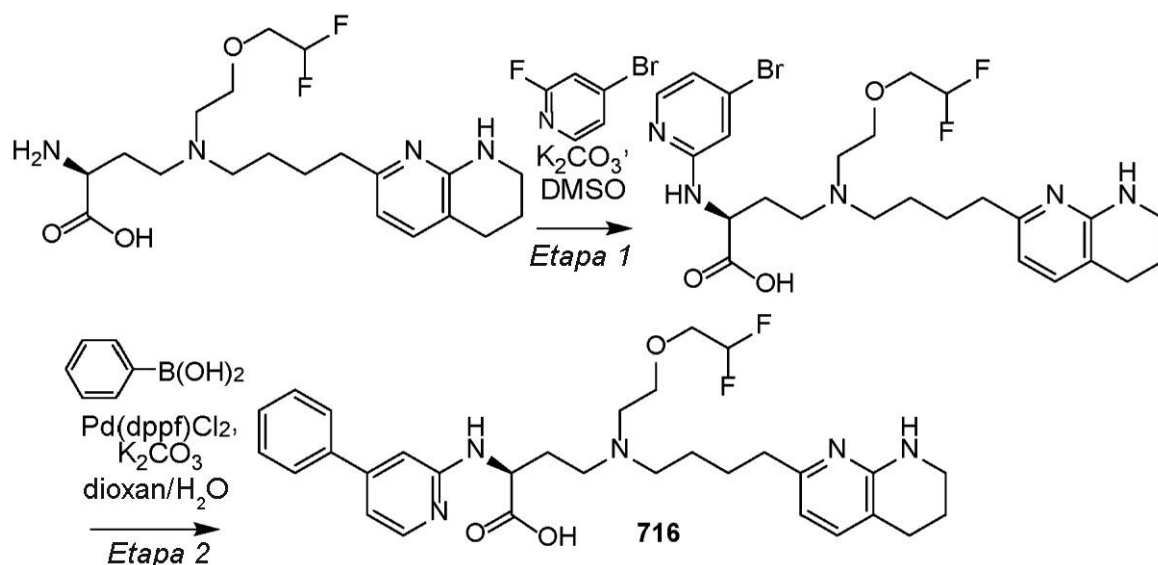
Compusul 713: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (152 mg, 336 μmol) și 2-clor-5-metil-pirimidină (36 mg, 280 μmol) în t-AmOH (2 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (280 μL , 560 μmol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metilpirimidin-2-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 545,3$ (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 180 mg, 330 μmol , s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (600 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep-HPLC* în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 489,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,34 (br s, 1 H) 10,93 (br s, 1 H) 8,30 (s, 2 H) 8,13 (br s, 1 H) 7,82 (br s, 1 H) 7,60 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 6,63 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,24 - 5,44 (m, 1 H) 4,46 (br s, 1 H) 3,63 (br s, 1 H) 3,49 - 3,59 (m, 2 H) 3,33 - 3,48 (m, 4 H) 3,31 (d, $J=0,98$ Hz, 3 H) 3,14 - 3,27 (m, 3 H) 2,66 - 2,77 (m, 4 H) 2,14 - 2,37 (m, 2 H) 2,10 (s, 3 H) 1,63 - 1,86 (m, 6 H).

Compusul 714: acid (S)-2-((3-cianopirazin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (150 mg, 333 μmol) în *i*-PrOH (2 mL) a fost adăugată DIPEA (290 μL , 1,66 mmol), apoi 3-clorpirazină-2-carbonitril (93 mg, 665 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 70°C timp de 2 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul

brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 518,2$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 14,13 (br s, 1 H) 10,22 (br s, 1 H) 8,37 (d, $J=2,43$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=2,43$ Hz, 2 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H) 7,61 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,61 (d, $J=7,28$ Hz, 1 H) 6,00 - 6,33 (m, 1 H) 4,54 - 4,66 (m, 1 H) 3,90 (br t, $J=4,74$ Hz, 2 H) 3,75 (td, $J=15,27, 3,42$ Hz, 2 H) 3,35 (br s, 4 H) 3,16 (br s, 4 H) 2,67 - 2,76 (m, 4 H) 2,28 - 2,41 (m, 2 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 1,63 - 1,75 (m, 4 H).

Compusul 715: acid (S)-2-([4,4'-bipiridin]-2-ilamino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (50 mg, 88 μ mol) și acid 4-piridilboronic (32 mg, 263 μ mol) în dioxan (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (7 mg, 9 μ mol) și K₂CO₃ (36 mg, 262 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vacuo*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 569,3$ ($M+H$)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 9,07 (d, $J=6,85$ Hz, 2 H) 8,53 (d, $J=6,85$ Hz, 2 H) 8,18 (d, $J=6,60$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J=0,98$ Hz, 1 H) 7,60 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=6,72, 1,71$ Hz, 1 H) 6,67 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 5,87 - 6,19 (m, 1 H) 4,92 - 4,96 (m, 1 H) 3,96 - 4,05 (m, 2 H) 3,80 (td, $J=14,70, 3,61$ Hz, 2 H) 3,60 - 3,69 (m, 1 H) 3,51 (br dd, $J=10,94, 5,44$ Hz, 5 H) 3,37 (br t, $J=7,89$ Hz, 2 H) 2,78 - 2,85 (m, 4 H) 2,61 - 2,72 (m, 1 H) 2,41 - 2,53 (m, 1 H) 1,78 - 1,99 (m, 6 H).

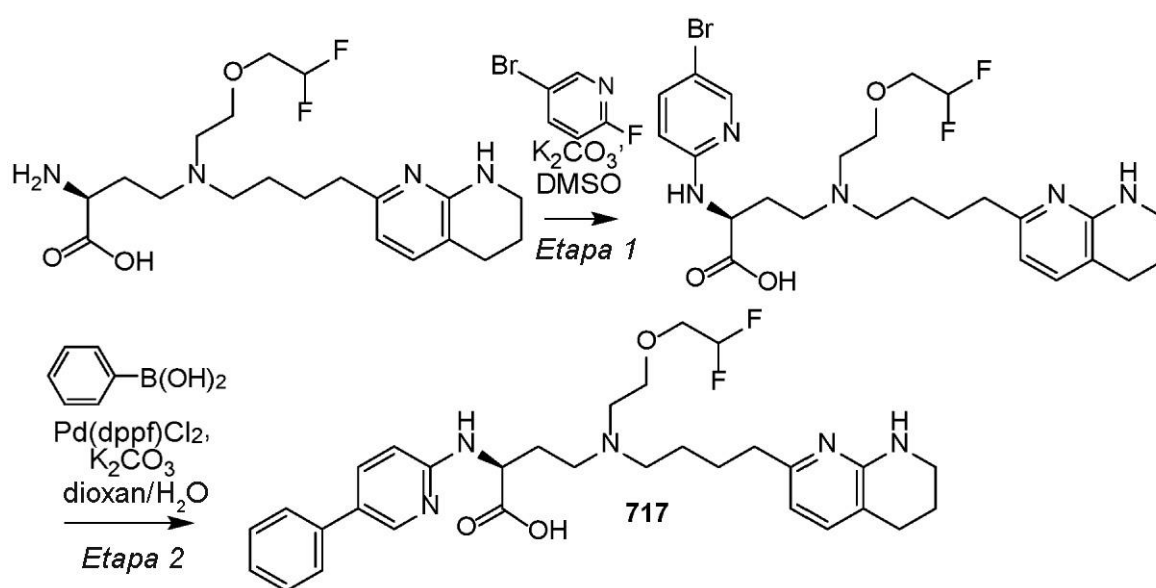
Schema 62, Compusul 716:



Etapa 1: **acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic**: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (500 mg, 1,11 mmol) în DMSO (4 mL) s-au adăugat K_2CO_3 (766 mg, 5,54 mmol) și 4-brom-2-fluorpiridină (234 mg, 1,33 mmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 130°C timp de 1 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 571,2$ (M+H)⁺.

Etapa 2: **acid (S)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((4-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic**: La un amestec de acid (S)-2-((4-brompiridin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (50 mg, 88 μmol) și acid fenilboronic (32 mg, 263 μmol) în dioxan (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (7 mg, 9 μmol) și K₂CO₃ (36 mg, 263 μmol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 568,3$ (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,00 (d, *J*=6,60 Hz, 1 H) 7,81 - 7,86 (m, 2 H) 7,56 - 7,61 (m, 4 H) 7,45 (d, *J*=1,34 Hz, 1 H) 7,35 (dd, *J*=6,79, 1,65 Hz, 1 H) 6,65 (d, *J*=7,34 Hz, 1 H) 5,86 - 6,17 (m, 1 H) 4,75 - 4,80 (m, 1 H) 3,95 - 4,03 (m, 2 H) 3,80 (td, *J*=14,76, 3,61 Hz, 2 H) 3,58 - 3,66 (m, 1 H) 3,47 - 3,56 (m, 5 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 2,76 - 2,84 (m, 4 H) 2,56 - 2,67 (m, 1 H) 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 1,75 - 1,98 (m, 6 H).

Schema 63, Compusul 717:



Etapa 1: acid (S)-2-((5-brompiridin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic: La un amestec de clorhidrat de acid (S)-2-amino-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (200 mg, 444 μ mol) în DMSO (3 mL) s-a adăugat

(306 mg, 2,22 mmol) și 5-brom-2-fluorpiridină (94 mg, 532 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 130°C timp de 15 h, răcit la rt, ajustat la pH = 6 prin adăugare de HCl apos 1 M, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 571,2 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid 2-((5-fenilpiridin-2-il)amino)butanoic: La un amestec de acid (S)-2-((5-brompiridin-2-il)amino)-4-((2-(2,2-difluoretoxi)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic (20 mg, 35 μ mol) și acid fenilboronic (13 mg, 105 μ mol) în dioxan (2 mL) și H₂O (0,5 mL) s-au adăugat Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (3 mg, 4 μ mol) și K₂CO₃ (15 mg, 105 μ mol) și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 2 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 568,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ ppm 8,36 (dd, J=9,35, 2,26 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,62 - 7,67 (m, 2 H) 7,59 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,42 - 7,47 (m, 1 H) 7,37 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 6,66 (d, J=7,34 Hz, 1 H) 5,87 - 6,19 (m, 1 H) 4,79 (dd, J=7,89, 5,44 Hz, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 3,80 (td, J=14,76, 3,61 Hz, 2 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,46 - 3,56 (m, 5 H) 3,34 - 3,40 (m, 2 H) 2,76 - 2,85 (m, 4 H) 2,57 - 2,68 (m, 1 H) 2,36 - 2,48 (m, 1 H) 1,77 - 1,99 (m, 6 H).

Compusul 718: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (150 mg, 331 μ mol), 4-clor-7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidină (48 mg, 286) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat *t*-BuONa 2,0 M în THF (286 μ L, 572 μ mol), apoi *t*-BuXPhos-Pd-G3 (23 mg, 29 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metil-7H-pirololo[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoat de terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 584,4 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 80 mg, 141 μ mol, s-au preluat în DCM (1 mL) și TFA (400 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și

apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 528,3$ (M+H)⁺.

Compusul 719: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoic:

La un amestec de (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (211 mg, 467 μmol) și 2-clor-6-metilpirazină (50 mg, 389 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (389 μL, 778 μmol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metilpirazin-2-il)amino)butanoat de terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 545,4$ (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 268 mg, 494 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (1,5 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 489,3$ (M+H)⁺.

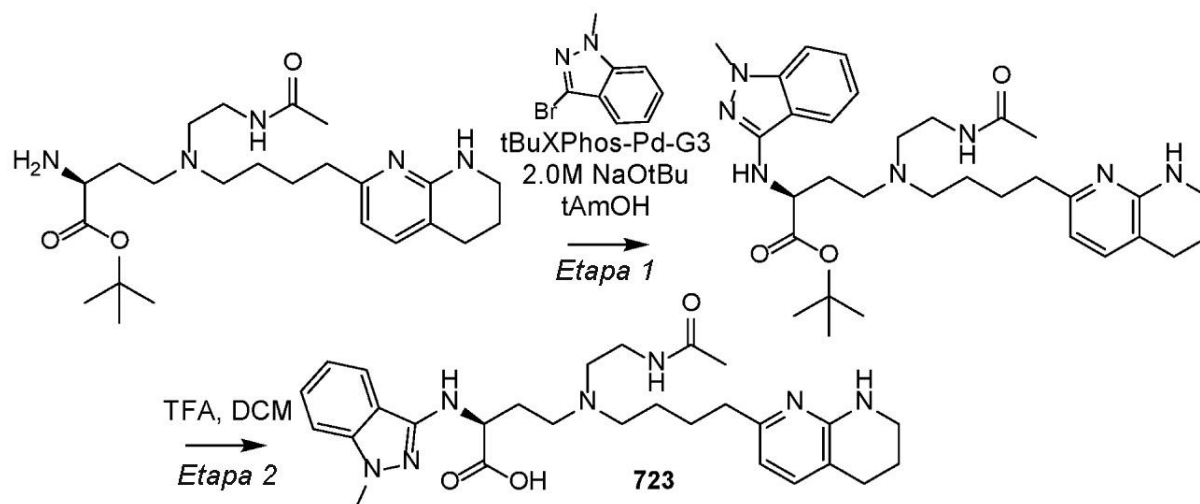
Compusul 720: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (211 mg, 467 μmol) și 2-clorchinoxalină (64 mg, 389 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (389 μL, 778 μmol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinoxalin-2-ilamino)butanoat de terț-butil, LCMS (ESI+): $m/z = 581,4$ (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 309 mg, 533 μmol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (1,5 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): $m/z = 525,3$ (M+H)⁺.

Compusul 721: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (211 mg, 467 μmol) și 4-clor-6-metil-2-(4-piridil)pirimidină (80 mg, 389 μmol) în t-AmOH (3 mL) s-a

adăugat *t*-BuONa 2,0 M în THF (389 μ L, 778 μ mol), apoi *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metil-2-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)amino)butanoat de terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 622,4 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 270 mg, 447 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (1,5 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 566,3 (M+H)⁺.

Compusul 722: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (109 mg, 240 μ mol) și 3-brom-1-metil-1H-indazol (42 mg, 200 μ mol) în THF (2 mL) s-a adăugat *t*-BuONa 2,0 M în THF (200 μ L, 400 μ mol), apoi *t*-BuXPhos-Pd-G3 (31 mg, 39 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da un intermediar (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoat de terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 583,4 (M+H)⁺. Din intermediarul butanoat, 150 mg, 258 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (1,5 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 527,3 (M+H)⁺.

Schema 64, Compusul 723:



Etapa 1: **4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil:** La un amestec de 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-aminobutanoat de (S)-terț-butil (130 mg, 290 μ mol) și 3-brom-1-metil-1H-indazol (61 mg, 290 μ mol) în t-AmOH (3 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (290 μ L, 580 μ mol), apoi t-Bu Xphos Pd G3 (23 mg, 29 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 15 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da compusul din titlu care a fost utilizat fără purificare suplimentară. LCMS (ESI+): m/z = 578,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: acid (S)-4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)butanoic: 4-((2-acetamidoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)butanoat de (S)-terț-butil (200 mg, 346 μ mol) a fost preluat în 3:1 DCM/TFA (2 mL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 15 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 522,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,79 (br t, J=5,40 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,00 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,91 (t, J=6,73 Hz, 1 H) 6,43 (br s, 1 H) 6,22 (d, J=7,28 Hz, 1 H) 4,11 (t, J=6,06 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,22 (br t, J=5,29 Hz, 2 H) 3,12 (dt, J=12,68, 6,23 Hz, 2 H) 2,53 - 2,69 (m, 6 H) 2,31 - 2,46 (m, 4 H) 1,86 - 2,01 (m, 2 H) 1,71 - 1,77 (m, 5 H) 1,49 - 1,58 (m, 2H) 1,35 - 1,45 (m, 2 H).

Compusul 724: acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoic: La un amestec de 2-amino-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de (S)-terț-butil (151 mg, 334 μ mol) și 3-brompiridină (44 mg, 278 μ mol) în t-AmOH (2 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (278 μ L, 556 μ mol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μ mol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(piridin-3-ilamino)butanoat de (S)-terț-butil, LCMS (ESI+): m/z = 530,3 (M+H)⁺, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 160 mg, 302 μ mol, s-au preluat în DCM (2 mL), s-a adăugat TFA (600 μ L) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 474,3 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,90 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=4,40 Hz, 1 H)

7,02 - 7,11 (m, 2 H) 6,85 (dd, $J=8,38$, 1,53 Hz, 1 H) 6,25 (d, $J=7,34$ Hz, 1 H) 4,55 - 4,82 (m, 1 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 3,45 - 3,49 (m, 1 H) 3,39 - 3,43 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 5 H) 2,64 - 2,69 (m, 4 H) 2,59 (br d, $J=6,72$ Hz, 4 H) 2,30 - 2,42 (m, 2 H) 1,86 - 1,93 (m, 1 H) 1,67 - 1,82 (m, 3 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 1,31 - 1,43 (m, 2 H).

Compusul 725: acid (S)-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(naftalen-1-ilamino)butanoic: La un amestec de (S)-2-amino-4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoat de terț-butil (151 mg, 334 μmol) și 1-iodnaftalenă (70 mg, 278 μmol) în t-AmOH (2 mL) s-a adăugat t-BuONa 2,0 M în THF (278 μL , 556 μmol), apoi t-BuXPhos-Pd-G3 (22 mg, 28 μmol), și amestecul rezultat a fost încălzit la 100°C timp de 5 h, răcit la rt, și apoi concentrat *in vid* pentru a da un intermediar 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(naftalen-1-ilamino) butanoat de terț-butil, care a fost utilizat fără purificare suplimentară. Din intermediarul butanoat, 160 mg, 302 μmol , s-au preluat în DCM (2 mL) și TFA (600 μL) și amestecul rezultat a fost agitat la rt timp de 6 h și apoi concentrat *in vid*. Reziduul brut a fost purificat prin *prep*-HPLC în fază inversă și apoi SFC chirală pentru a da compusul din titlu. LCMS (ESI+): m/z = 491,3 (M+H)⁺.

Compusul 726: acid (S)-4-((2-morfolinoetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 2-morfolinoetan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 548,3. [M+H]⁺, găsită 548,4.

Compusul 727: acid (2S)-4-((2,3-dihidroxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 3-aminopropan-1,2-diol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,87 (s, 1H). 8,54 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H). 8,19 - 8,05 (m, 1H). 7,97 - 7,79 (m, 2H). 7,58 (dd, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H). 6,62 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H). 5,37 (dd, J = 8,0, 5,9 Hz, 1H). 4,02 (d, J = 19,8 Hz, 1H). 3,70 - 3,43 (m, 6H). 2,81 (dt, J = 19,3, 6,9 Hz, 6H). 2,51 (m, 1H). 2,02 - 1,67 (m, 8H). LCMS teoretică m/z = 509,3. [M+H]⁺, găsită 509,3.

Compusul 728: acid 4-((2-metoxietil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(naftalen-1-ilamino)butanoic. Din purificarea chirală SFC a Exemplului 329. LCMS (ESI+): m/z = 491,3 (M+H)⁺.

Compusul 729: acid (2S)-4-((3-fluor-2-hidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 1-amino-3-fluorpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 511,3$. $[M+H]^+$, găsită 511,3. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,86 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H). 8,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). 8,14 (dd, $J = 8,4, 6,8$ Hz, 1H). 7,88 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H). 7,63 - 7,53 (m, 1H). 6,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H). 6,63 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H). 5,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H). 4,50 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H). 4,38 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H). 4,29 (m, 1H). 3,79 - 3,45 (m, 6H). 2,93 - 2,62 (m, 6H). 2,04 - 1,71 (m, 7H).

Compusul 730: acid (S)-2-(chinazolin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil) (tiazol-2-ilmetil)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu tiazol-2-ilmetanamină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 532,2$. $[M+H]^+$, găsită 532,3.

Compusul 731: acid (S)-4-((2-(3-oxomorfolino)etil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 4-(2-aminoetil)morfolin-3-onă, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 562,3$. $[M+H]^+$, găsită 562,3.

Compusul 732: acid (S)-4-(benzil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu benzilamină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,2.

Compusul 733: acid (S)-4-(((R)-2-hidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-1-aminopropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 493,3$. $[M+H]^+$, găsită 493,3.

Compusul 734: acid (2S)-4-(((1,4-dioxan-2-il) metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (1,4-dioxan-2-il)metanamină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS $[M+H]^+$ găsită 535,3. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,88 (s, 1H). 8,56 (dq, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H). 8,20 - 8,07 (m, 1H). 7,88 (ddd, $J = 7,2, 3,8, 2,5$ Hz, 2H). 7,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). 6,62 (d, $J = 7,3$

Hz, 1H). 5,35 (ddd, J = 8,0, 6,1, 1,8 Hz, 1H). 4,06 (m, 1H). 3,84 - 3,66 (m, 4H). 3,66 - 3,40 (m, 5H). 3,29 - 3,17 (m, 2H). 2,80 (dt, J = 21,2, 6,8 Hz, 5H). 2,68 (dt, J = 16,3, 6,8 Hz, 1H). 2,49 (s, 1H). 2,02 - 1,64 (m, 8H).

Compusul 735: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-hidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 1-amino-3-fluorpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS [M+H]⁺ găsită 511,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,87 (s, 1H). 8,56 (dt, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H). 8,14 (ddq, J = 8,4, 7,1, 1,1 Hz, 1H). 7,94 - 7,80 (m, 2H). 7,58 (dt, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H). 6,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H). 5,38 (dd, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H). 4,50 (d, J = 4,3 Hz, 1H). 4,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H). 4,27 (ddd, J = 18,6, 9,1, 4,3 Hz, 1H). 3,75 - 3,41 (m, 6H). 2,92 - 2,63 (m, 5H). 2,54 (d, J = 12,9 Hz, 1H). 2,11 - 1,65 (m, 7H).

Compusul 736: *acid (S)-4-(((S)-2-hidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (S)-1-aminopropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 493,3. [M+H]⁺, găsită 493,3.

Compusul 737: *acid (2S)-4-((morfolin-3-ilmetil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu morfolin-3-ilmetanamină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS [M+H]⁺ găsită 534,2. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,85 (d, J = 4,2 Hz, 1H). 8,67 - 8,53 (m, 1H). 8,13 (ddt, J = 8,5, 7,2, 1,4 Hz, 1H). 7,87 (td, J = 8,1, 7,6, 1,7 Hz, 2H). 7,58 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H). 6,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H). 5,36 (ddd, J = 10,3, 8,3, 5,5 Hz, 1H). 3,98 (dt, J = 12,6, 3,3 Hz, 1H). 3,83 (dtd, J = 16,5, 12,5, 7,2 Hz, 2H). 3,63 - 3,40 (m, 4H). 3,24 - 3,05 (m, 3H). 2,96 (dd, J = 21,1, 13,3 Hz, 1H). 2,80 (dt, J = 26,9, 6,4 Hz, 5H). 2,62 - 2,26 (m, 2H). 2,09 - 1,88 (m, 7H). 1,86 - 1,63 (m, 4H).

Compusul 738: *acid (2S)-4-((3,3-difluor-2-hidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 3-amino-1,1-difluorpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică m/z = 529,3. [M+H]⁺, găsită 529,3.

Compusul 739: *acid (S)-4-(((S)-2,3-dihidroxiopropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în

conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 3-amino-1,1-difluorpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS $[M+H]^+$ găsită 509,2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,86 (s, 1H). 8,64 - 8,48 (m, 1H). 8,22 - 8,06 (m, 1H). 7,95 - 7,80 (m, 2H). 7,58 (dd, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H). 6,62 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). 5,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H). 4,06 (s, 1H). 3,76 - 3,40 (m, 5H). 2,81 (dt, $J = 18,5, 6,9$ Hz, 6H). 2,49 (brs, 1H). 2,03 - 1,67 (m, 8H).

Compusul 740: *acid (S)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorpirido[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 508,3$. $[M+H]^+$, găsită 508,3.

Compusul 741: *acid (S)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 508,3$. $[M+H]^+$, găsită 508,3.

Compusul 742: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol, Procedura H cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 539,3$. $[M+H]^+$, găsită 539,3.

Compusul 743: *acid (S)-4-((2-hidroxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 1-amino-2-metilpropan-2-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 507,3$. $[M+H]^+$, găsită 507,3.

Compusul 744: *acid (S)-4-(((S)-2-fluor-3-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-2-fluor-3-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 526,3$. $[M+H]^+$, găsită 526,3.

Compusul 745: *acid (S)-4-(metoxi(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu O-metilhidroxilamină, Procedura H cu 4-

clorchinazolină, și Procedura P. LCMS $[M+H]^+$ găsită 465,2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,83 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H). 8,53 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H). 8,12 (ddt, $J = 8,4, 7,2, 1,2$ Hz, 1H). 7,87 (ddd, $J = 8,4, 6,7, 1,1$ Hz, 2H). 7,55 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H). 6,57 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). 5,41 (dd, $J = 9,3, 4,7$ Hz, 1H). 3,62 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H). 3,50 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H). 3,02 - 2,88 (m, 2H). 2,89 - 2,76 (m, 3H). 2,70 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H). 2,50 (ddd, $J = 14,6, 7,4, 5,1$ Hz, 1H). 2,37 - 2,20 (m, 1H). 1,96 (p, $J = 6,1$ Hz, 2H). 1,81 - 1,47 (m, 4H).

Compusul 746: *acid (S)-4-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxi-2-metilpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 521,3$. $[M+H]^+$, găsită 521,3.

Compusul 747: *acid (S)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)-4-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxi-2-metilpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 553,3$. $[M+H]^+$, găsită 553,3.

Compusul 748: *acid (S)-4-(((3-hidroxioxetan-3-il) metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 3-(aminometil)oxetan-3-ol, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS $[M+H]^+$ găsită 521,2. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,81 (s, 1H). 8,47 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H). 8,18 - 8,03 (m, 1H). 7,93 - 7,75 (m, 2H). 7,58 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). 6,63 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H). 5,29 (dd, $J = 8,8, 4,0$ Hz, 1H). 4,69 (d, $J = 10,4$ Hz, 4H). 3,90 - 3,43 (m, 4H). 3,30 - 3,15 (m, 1H). 3,06 - 2,56 (m, 6H). 2,30 (s, 1H). 2,16 - 1,69 (m, 6H).

Compusul 749: *acid (S)-4-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxi-2-metilpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorpirido[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 522,3$. $[M+H]^+$, găsită 522,3.

Compusul 750: *acid (S)-4-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxi-2-

metilpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorpirido[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 522,3$. $[M+H]^+$, găsită 522,3.

Compusul 751: *acid (S)-4-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu 2-metoxi-2-metilpropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 535,3$. $[M+H]^+$, găsită 535,3.

Compusul 752: *acid (S)-4-(((1-cianociclopropil)metil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu 1-(aminometil)ciclopropan-1-carbonitril, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 514,3$. $[M+H]^+$, găsită 514,3.

Compusul 753: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 754: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 539,3$. $[M+H]^+$, găsită 539,3.

Compusul 755: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-fluor-2-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluor-2-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 557,3$. $[M+H]^+$, găsită 557,3.

Compusul 756: *acid (S)-2-(chinazolin-4-ilamino)-4-((4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. La un amestec de acid (S)-4-(benzil(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(chinazolin-4-ilamino)butanoic (87 mg, 0,17 mmol) în MeOH (3 mL) a fost adăugat HCl apos 1 M (340 μ L, 0,34 mmol), apoi Pd(OH)₂/C 20% în greutate (12 mg) și amestecul rezultat a fost agitat sub o atmosferă de H₂ timp de 6 h și apoi a fost filtrat și concentrat *in vid*. Reziduul brut a

fost purificat prin prep-HPLC în fază inversă pentru a da compusul din titlu. LCMS teoretică $m/z = 435,2$. $[M+H]^+$, găsită 435,2.

Compusul 757: *acid (S)-2-((8-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,2.

Compusul 758: *acid (S)-2-((7-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 759: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 521,3$. $[M+H]^+$, găsită 521,3.

Compusul 760: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 539,3$. $[M+H]^+$, găsită 539,2.

Compusul 761: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-fluorchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 545,3$. $[M+H]^+$, găsită 545,2.

Compusul 762: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 539,3$. $[M+H]^+$, găsită 539,3.

Compusul 763: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((8-fluorchinazolin-4-*

il)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-8-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 543,3$. $[M+H]^+$, găsită 543,3.

Compusul 764: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metilchinazolin-4-il)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-metilchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 521,3$. $[M+H]^+$, găsită 521,3.

Compusul 765: acid (S)-2-((6-fluorchinazolin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 525,3$. $[M+H]^+$, găsită 525,3.

Compusul 766: acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-fluorchinazolin-4-il)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-fluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 543,3$. $[M+H]^+$, găsită 545,3.

Compusul 767: acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clortieno[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 513,3$. $[M+H]^+$, găsită 513,2.

Compusul 768: acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clortieno[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 531,3$. $[M+H]^+$, găsită 531,2.

Compusul 769: acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-metiltieno[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 545,3$. $[M+H]^+$, găsită 545,3.

Compusul 770: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-metiltieno[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 527,3$. $[M+H]^+$, găsită 527,3.

Compusul 771: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clortieno[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 513,3$. $[M+H]^+$, găsită 513,2.

Compusul 772: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-metiltieno[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 527,3$. $[M+H]^+$, găsită 527,3.

Compusul 773: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clortieno[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 531,3$. $[M+H]^+$, găsită 531,2.

Compusul 774: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((6-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-6-metiltieno[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 545,3$. $[M+H]^+$, găsită 545,2.

Compusul 775: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-5-metiltieno[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 545,3$. $[M+H]^+$, găsită 545,2.

Compusul 776: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4 il) amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-

metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-5-metiltieno[2,3-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 527,3$. $[M+H]^+$, găsită 527,2.

Compusul 777: *acid (S)-2-((7,8-difluorchinazolin-4-il)amino)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7,8-difluorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 561,3$. $[M+H]^+$, găsită 561,3.

Compusul 778: *acid (S)-2-((7,8-difluorchinazolin-4-il)amino)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4,7-diclorchinazolină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 543,3$. $[M+H]^+$, găsită 543,3.

Compusul 779: *acid (S)-4-(((S)-3-fluor-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema B utilizând Procedura F cu (S)-3-fluor-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-metiltieno[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 545,3$. $[M+H]^+$, găsită 545,2.

Compusul 780: *acid (S)-4-(((R)-2-metoxipropil)(4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,8-naftiridin-2-il)butil)amino)-2-((7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)amino)butanoic*. A fost preparat în conformitate cu Schema A utilizând Procedura A cu (R)-2-metoxipropan-1-amină, Procedura H cu 4-clor-7-metiltieno[3,2-d]pirimidină, și Procedura P. LCMS teoretică $m/z = 527,3$. $[M+H]^+$, găsită 527,3.

EXEMPLE BIOLOGICE

Exemplul B1 - Analiza de legare a integrinei $\alpha_v\beta_6$ în fază solidă

Microplăcile au fost acoperite cu integrină umană recombinantă $\alpha_v\beta_6$ (2 $\mu\text{g/mL}$) în PBS (100 $\mu\text{L/godeu}$ la 25°C, pe parcursul nopții). Soluția de acoperire a fost îndepărtată, spălată cu tampon de spălare (0,05% Tween 20; 0,5 mM MnCh; în 1x TBS). Placa a fost blocată cu 200 $\mu\text{L/godeu}$ de Tampon de blocare (1% BSA; 5% zaharoză; 0,5 mM MnCh; în 1x TBS) la 37°C timp de 2 h. Au fost adăugate diluții ale compușilor de test și TGF β_1 LAP recombinant (0,67 $\mu\text{g/mL}$) în tampon de legare (0,05% BSA; 2,5% zaharoză; 0,5 mM MnCh; în 1x TBS). Placa a fost incubată timp de 2 ore la 25°C, spălată, și incubată timp de 1 oră cu Biotin-Anti-hLAP. Anticorpul legat

a fost detectat cu streptavidină conjugată cu peroxidază. Valorile IC_{50} pentru compușii de testat au fost calculate printr-o regresie logistică cu patru parametri.

Valorile IC_{50} obținute pentru inhibarea integrinei $\alpha_v\beta_6$ pentru o primă serie de compuși exemplificatori selectați sunt prezentate în **Tabelul B-1**. Valorile IC_{50} obținute pentru inhibarea integrinei $\alpha_v\beta_6$ pentru o a doua serie de compuși exemplificatori selectați sunt prezentate în **Tabelul B-2**. Compușii testați au fost probe de compuși preparate în conformitate cu procedurile descrise în secțiunea Exemple sintetice, cu puritatea stereochemică așa cum este indicată în Exemple. Valorile IC_{50} în **Tabelele B-1** și **B-2** sunt prezentate în patru intervale: sub 50 nM; de la 50 nM până la 250 nM; de la peste 250 nM până la 1000 nM; și peste 1000 nM.

Tabelul B-1

Compusul nr.	Inhibarea IC_{50} $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval	Compusul nr.	Inhibarea IC_{50} $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval
1	250-1000	2	250-1000
		4	50-250
5	<50	6	50-250
7	<50	8	50-250
9	>1000	10	<50
11	<50	12	<50
13	50-250	14	<50
15	<50	16	<50
17	<50	18	<50
19	<50	20	<50
21	<50	22	<50
23	<50	24	<50
25	<50	26	<50
27	<50	28	<50
29	<50	30	<50
31	<50	32	<50

Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval	Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval
33	<50	34	>1000
35	<50	36	>1000
37	50-250	38	<50
39	<50	40	<50
41	<50	42	<50
43	<50	44	<50
45	<50	46	<50
47	<50	48	<50
49	<50	50	<50
51	<50	52	<50
53	<50	54	<50
55	<50	56	<50
57	<50	58	<50
59	<50	60	<50
61	<50	62	<50
63	<50	64	<50
65	<50	66	<50

Tabelul B-2

Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval	Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval
67	<50	68	<50
69	<50	70	<50
71	<50	72	<50
73	<50	74	<50
75	<50	76	<50

Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval	Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha_v\beta_6$ (nM) - interval
77	<50	78	<50
79	<50	80	<50
81	<50	82	<50
83	<50	84	250-1000
85	250-1000	86	50-250
87	250-1000	88	>1000
89	<50	90	<50
91	<50	92	<50
93	<50	94	<50
95	>1000	96	>1000
97	>1000	98	>1000
99	250-1000	100	<50
101	50-250	102	>1000
103	>1000	104	>1000
105	<50	106	<50
107	250-1000	108	>1000
109	<50	110	<50
111	<50	112	250-1000
		114	<50
115	50-250	116	50-250
117	<50	118	>1000
119	>1000	120	>1000
121	>1000	122	250-1000
123	<50	124	<50
125	50-250	126	>1000

Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha\text{v}\beta_6$ (nM) - interval	Compusul nr.	Inhibarea IC ₅₀ $\alpha\text{v}\beta_6$ (nM) - interval
127	250-1000	128	>1000
129	<50	130	<50
131	50-250	132	50-250
133	50-250	134	50-250
135	50-250	136	<50
137	<50	138	<50
139	<50	140	<50
141	50-250	142	>1000
143	50-250	144	50-250
145	<50	146	>1000
147	50-250		

Exemplul B2-Compușii dezvăluiți inhibă potent $\alpha\text{v}\beta_6$ într-o analiză în fază solidă

O a treia de compuși exemplificatori a fost selectată pentru testare în analiza de legare a integrinei $\alpha\text{v}\beta_6$ în fază solidă. Compușii testați au fost probe de compuși preparate în conformitate cu procedurile descrise în secțiunea Exemple sintetice, cu puritatea stereochemică așa cum este indicată în Exemple. Ca în **Exemplul B1**, microplăcile au fost acoperite cu integrină umană recombinantă $\alpha\text{v}\beta_6$ (2 $\mu\text{g/mL}$) în PBS (100 $\mu\text{L/godeu}$ 25°C, pe parcursul nopții). Soluția de acoperire a fost îndepărtată, spălată cu tampon de spălare (0,05% Tween 20; 0,5 mM MnCh; în 1x TBS). Placa a fost blocată cu 200 $\mu\text{L/godeu}$ de Tampon de blocare (1% BSA; 5% zaharoză; 0,5 mM MnCh; în 1x TBS) la 37°C timp de 2 h. Au fost adăugate diluții ale compușilor de test și TGF β_1 LAP recombinant (0,67 $\mu\text{g/mL}$) în tampon de legare (0,05% BSA; 2,5% zaharoză; 0,5 mM MnCh; în 1x TBS). Placa a fost incubată timp de 2 ore la 25°C, spălată, și incubată timp de 1 oră cu Biotin-Anti-hLAP. Anticorpul legat a fost detectat cu streptavidină conjugată cu peroxidază. Valorile IC₅₀ pentru compușii de testat au fost calculate printr-o regresie logistică cu patru parametri.

Exemplul B3-Compușii dezvăluiți inhibă potent $\alpha\text{v}\beta_1$ într-o analiză în fază solidă

O a patra serie de compuși exemplificatori a fost selectată pentru testare într-o analiză de legare a integrinei $\alpha_v\beta_1$ în fază solidă. Compușii testați au fost probe de compuși preparate în conformitate cu procedurile descrise în secțiunea Exemple sintetice, cu puritatea stereochemică așa cum este indicată în Exemple. Similar cu **Exemplele B1 și B2**, microplăcile au fost acoperite cu integrină umană recombinantă $\alpha_v\beta_1$ (2 $\mu\text{g/mL}$) în PBS (100 $\mu\text{L/godeu}$ 25°C, pe parcursul nopții). Soluția de acoperire a fost îndepărtată, spălată cu tampon de spălare (0,05% Tween 20; 0,5 mM MnCl_2 ; în 1x TBS). Placa a fost blocată cu 200 $\mu\text{L/godeu}$ de Tampon de blocare (1% BSA; 5% zaharoză; 0,5 mM MnCh ; în 1x TBS) la 37°C timp de 2 h. Au fost adăugate diluții ale compușilor de test și TGF β_1 LAP recombinant (0,67 $\mu\text{g/mL}$) în tampon de legare (0,05% BSA; 2,5% zaharoză; 0,5 mM MnCh ; în 1x TBS). Placa a fost incubată timp de 2 ore la 25°C, spălată, și incubată timp de 1 oră cu Biotin-Anti-hLAP. Anticorpul legat a fost detectat cu streptavidină conjugată cu peroxidază. Valorile IC_{50} pentru compușii de testat au fost calculate printr-o regresie logistică cu patru parametri.

Exemplul B4-Compușii dezvăluți inhibă potent Integrina $\alpha_v\beta_6$ umană

O a cincea serie de compuși exemplificatori a fost selectată pentru determinarea potenței biochimice folosind analiza pe bază de proximitate ALPHASCREEN® (Perkin Elmer, Waltham, MA) (o analiză omogenă de proximitate luminiscentă amplificată, neradioactivă, pe bază de perle), așa cum s-a descris anterior (Ullman EF și colab., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 91, p. 5426-5430, iunie 1994). Pentru a aprecia potența inhibitorilor legării la integrina umană $\alpha_v\beta_6$, compușii inhibitori și integrina s-au incubat împreună cu TGF β_1 LAP recombinant și anticorp anti-LAP biotinitat plus perle acceptoare și donatoare, urmând recomandările producătorului. Perlele donatoare au fost acoperite cu streptavidină. Perlele acceptoare au avut un chelator de Ni al acidului nitrilotriacetic, pentru legarea la o etichetă 6xHis pe integrina umană $\alpha_v\beta_6$. Toate incubările au avut loc la temperatura camerei în 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1% BSA suplimentat cu 1 mM din fiecare dintre CaCl_2 și MgCh . Ordinea de adăugare a reactivului a fost următoarea: 1. integrina $\alpha_v\beta_6$, compusul inhibitor de test, LAP, anticorpul anti-LAP biotinitat și perlele acceptoare au fost toate adăugate împreună. 2. După 2 ore s-au adăugat perlele donatoare. După încă 30 de minute de incubare, probele au fost citite.

Legarea integrinei a fost evaluată prin excitarea perlelor donatoare la 680 nm și măsurarea semnalului fluorescent produs, între 520-620 nm, folosind un cititor de plăci

multimod SynergyNeo2, Biotek Instruments (Winooski, VT, USA). Potența compusului a fost evaluată prin determinarea concentrațiilor inhibitoare necesare pentru a reduce emisiile de lumină fluorescentă cu 50%. Analizele datelor pentru determinările IC₅₀ au fost efectuate prin analize de regresie logistică neliniară cu patru parametri utilizând software-ul Dotmatics ELN (Core Informatics Inc., Branford, Ct).

Exemplul B5-Compușii dezvăluiți inhibă potent Integrina $\alpha_v\beta_1$ umană

O a șasea serie de compuși exemplificatori a fost selectată pentru determinarea potenței biochimice folosind analiza pe bază de proximitate ALPHASCREEN®, așa cum este descris în **Exemplul B4**. Pentru a aprecia potența inhibitorilor legării la integrina umană $\alpha_v\beta_1$, compușii inhibitori și integrina s-au incubat împreună cu fibronectină umană biotinitată, purificată plus perle acceptoare și donatoare, urmând recomandările producătorului. Perlele donatoare au fost acoperite cu streptavidină. Perlele acceptoare au avut un chelator de Ni al acidului nitrilotriacetic, pentru legarea la o etichetă 6xHis pe integrina umană $\alpha_v\beta_1$. Toate incubările au avut loc la temperatura camerei în 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1% BSA suplimentat cu 1 mM din fiecare dintre CaCl₂ și MgCl₂. Ordinea de adăugare a reactivului a fost următoarea: 1. integrina $\alpha_v\beta_1$, compusul inhibitor de test, perlele fibronectin-biotinite și acceptoare au fost toate adăugate împreună. 2. După 2 ore s-au adăugat perlele donatoare. După încă 30 de minute de incubare, probele au fost citite.

Legarea integrinei a fost evaluată prin excitarea perlelor donatoare la 680 nm și măsurarea semnalului fluorescent produs, între 520-620 nm, folosind un cititor de plăci multimod SynergyNeo2, Biotek Instruments (Winooski, VT, USA). Potența compusului a fost evaluată prin determinarea concentrațiilor inhibitoare necesare pentru a reduce emisiile de lumină fluorescentă cu 50%. Analizele datelor pentru determinările IC₅₀ au fost efectuate prin analize de regresie logistică neliniară cu patru parametri utilizând software-ul Dotmatics ELN (Core Informatics Inc., Branford, Ct).

Rezultate de inhibiție combinate ale Exemplelor B1, B2, B3, B4 și B5

Tabelul B-3 (FIG. 2) prezintă datele IC₅₀ de la **Exemplele B1, B2, B3, B4 și B5** pentru inhibarea integrinei $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$ în analizele în fază solidă și inhibarea integrinei umane $\alpha_v\beta_1$ și $\alpha_v\beta_6$ în analizele ALPHASCREEN®. Datele IC₅₀ sunt prezentate în patru intervale: sub 50 nM; de la 50 nM până la 250 nM; de la peste 250 nM până la 1000 nM; și peste 1000 nM.

Deși invenția de mai sus a fost descrisă în unele detalii cu titlu de ilustrare și exemplu în scopul de claritate a înțelegerii, este evident pentru specialiștii în domeniu

că vor fi practicate anumite schimbări și modificări minore. Prin urmare, descrierea și exemplele nu trebuie interpretate ca limitând sfera de întindere a invenției.