

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991123** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.11.07

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ИНДАЗОЛОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ ИНТЕГРИНА αV

(31) 62/418,842

(32) 2016.11.08

(33) US

(86) PCT/US2017/060386

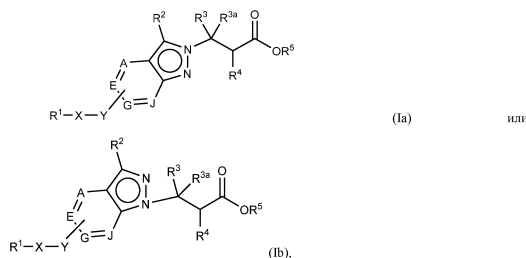
(87) WO 2018/089357 2018.05.17

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Е Сян-Ян, Моралес Кристиан Л.,
Хиггинс Менди А., Мулл Эрик (US)**

(74) Представитель:
Глухарёва А.О., Угрюмов В.М. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формул (Ia) или (Ib)



или их стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям или сольватам, где все переменные определены в настоящем описании. Такие соединения являются антагонистами по отношению к αV -содержащим интегринам. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией αV -содержащих интегринов, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные нарушения, с применением соединений и фармацевтических композиций.

A1

201991123

201991123

A1

ИНДАЗОЛОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ **В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ ИНТЕГРИНА α_V**

Ссылка на связанные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет перед предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным номером 62/418842, поданной 8 ноября 2016 года, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к замещенным азоламидам и азоламинам в качестве антагонистов интегрин α_V , фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и их применению в терапии, особенно в лечении или профилактике заболеваний, нарушений и патологических состояний, для которых антагонисты интегрин α_V показаны у человека.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Интегрины принадлежат к большому семейству α/β гетеродимерных трансмембранных белков, которые участвуют в клеточной адгезии по отношению к широкому разнообразию белков внеклеточного матрикса, межклеточных контактах, миграции, пролиферации, выживании клеток и поддержании целостности тканей (Barczyk *et al. Cell and Tissue Research* **2010**, 339, 269; Srichai, M. B.; Zent, R. в *Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer*, **2010**). У млекопитающих существует 24 гетеродимера интегрин α/β , известных из различных комбинаций 18 альфа- и 8 бета-субъединиц. Трансформирующий фактор роста β (TGF- β) играет основную роль в стимуляции ряда патологических процессов, лежащих в основе фиброза, клеточного роста и аутоиммунных заболеваний. Интегрины альфа V (α_V), которые включают в себя $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_V\beta_6$ и $\alpha_V\beta_8$, участвуют в основном пути, который приводит к превращению латентного TGF- β в его активную форму (Henderson, N. C.; Sheppard, D. *Biochim, Biophys. Acta* **2013**, 1832, 891). Таким образом, антагонизм такой опосредованной интегрином α_V активации латентного TGF- β обеспечивает перспективный терапевтический подход для воздействия на стимулируемые TGF- β патологические состояния (Sheppard, D. *Eur. Resp. Rev.* **2008**, 17, 157; Goodman, S.

L.; Picard, M. *Trends Pharmacol. Sciences* **2012**, 33(7), 405; Hinz, B. *Nature Medicine* **2013**, 19(12), 1567; Pozzi, A.; Zent, R. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2013**, 24(7), 1034). Все пять интегринов α_V принадлежат к небольшой подгруппе (8 из 24) интегринов, которые распознают мотив аргининлизионаспарагиновой кислоты (RGD), присутствующий в их нативных лигандах, таких как фибронектин, витронектин и ассоциированный с латентностью пептид (LAP).

Экспрессия подтипов интегрин α_V значительно варьирует. Например, $\alpha_V\beta_6$ экспрессируется на эпителиальных клетках при очень низких уровнях в здоровой ткани, но его экспрессия значительно повышена во время воспаления или заживления ран. $\alpha_V\beta_3$ и $\alpha_V\beta_5$ экспрессируются на остеокластах, эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках и клетках солидных опухолей, а также на перицитах и подоцитах, в то время как $\alpha_V\beta_1$ экспрессируется на активированных фибробластах и мезангиальных клетках.

Распространенными фиброзными патологическими состояниями, которые представляют значительные неудовлетворенные медицинские потребности, являются идиопатический фиброз легких (IPF), фиброз печени и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), а также системный склероз. Два лекарственных препарата, пирфенидон и нинтеданиб, которые действуют в результате не опосредованных интегринными механизмов, недавно были одобрены для лечения IPF. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют или антагонизируют действие одного или нескольких из интегринов α_V , при лечении патологических состояний, таких как фиброз и рак, опосредованных этими интегринными.

Ряд селективных или неселективных низкомолекулярных, пептидных антагонистов и антагонистов интегринов α_V на основе антител были описаны в литературе (Kapp, T. G. *et al. Expert Opin. Ther. Patents* **2013**, 23(10), 1273; O'Day, S. *et al. Brit. J. Cancer* **2011**, 105(3), 346; Pickarski, M. *et al. Oncol. Rep.* **2015**, 33, 2737; Wirth, M. *et al. Eur. Urol.* **2014**, 897; Henderson, N. C. *et al. Nature Medicine* **2012**, 19(12), 1617; Horan, G. S. *et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2008**, 177, 56; Puthawala, K. *et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **2008**, 177, 82; Reed, N. I. *et al. Sci. Transl. Med.* **2015**, 7(288), 288ra79; Anderson, N. A. *et al.* WO 2014/154725 A1, WO 2016/046225 A1, WO 2016/046226 A1, WO 2016/046230 A1, WO 2016/046241 A1).

Краткое описание настоящего изобретения

Согласно одному аспекту настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) и (IVf), а также их подвидам и типам, включая их стереоизомеры, таутомеры,

фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые применимы в качестве антагонистов α_V интегрин.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Согласно другому аспекту соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в терапии, или отдельно, или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы при лечении заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией α_V -содержащих интегринов, у пациента при необходимости такого лечения путем введения терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту. Заболевание, нарушение или состояние могут быть связаны с патологическим фиброзом. Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы отдельно, в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, например, одним-двумя, другими терапевтическими средствами.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для изготовления медикамента для лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с дисрегуляцией α_V -содержащих интегринов у пациента.

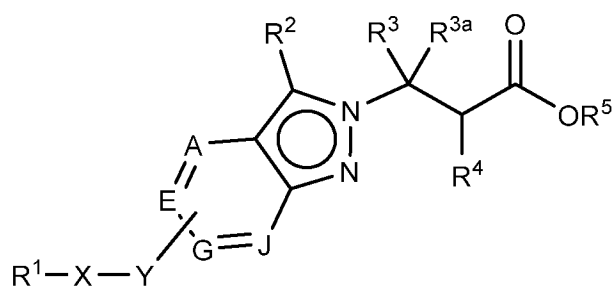
Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

В настоящей заявке предусмотрены соединения, в том числе все стереоизомеры, сольваты, пролекарственные препараты и их фармацевтически приемлемые формы солей и сольватов, в соответствии с формулой (Ia) или (Ib). В настоящей заявке также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (Ia) или (Ib), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват, и необязательно по меньшей мере одно

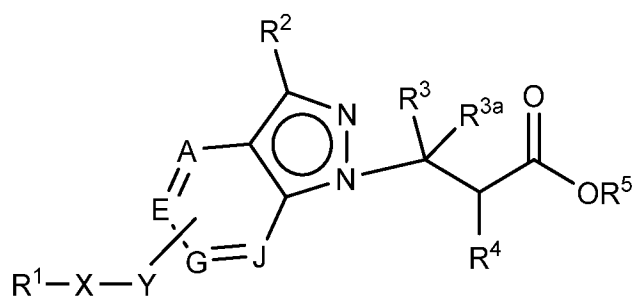
дополнительное терапевтическое средство. Помимо этого, в настоящей заявке предусмотрены способы лечения пациента, страдающего заболеванием или нарушением, модулируемым интегрином αV , таким как, например, идиопатический фиброз легких (IPF), фиброз печени и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз миокарда и системный склероз, с помощью введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим средством.

Согласно одному варианту осуществления настоящее изобретение относится *inter alia* к соединению формулы (Ia) или (Ib):



(Ia)

или



(Ib),

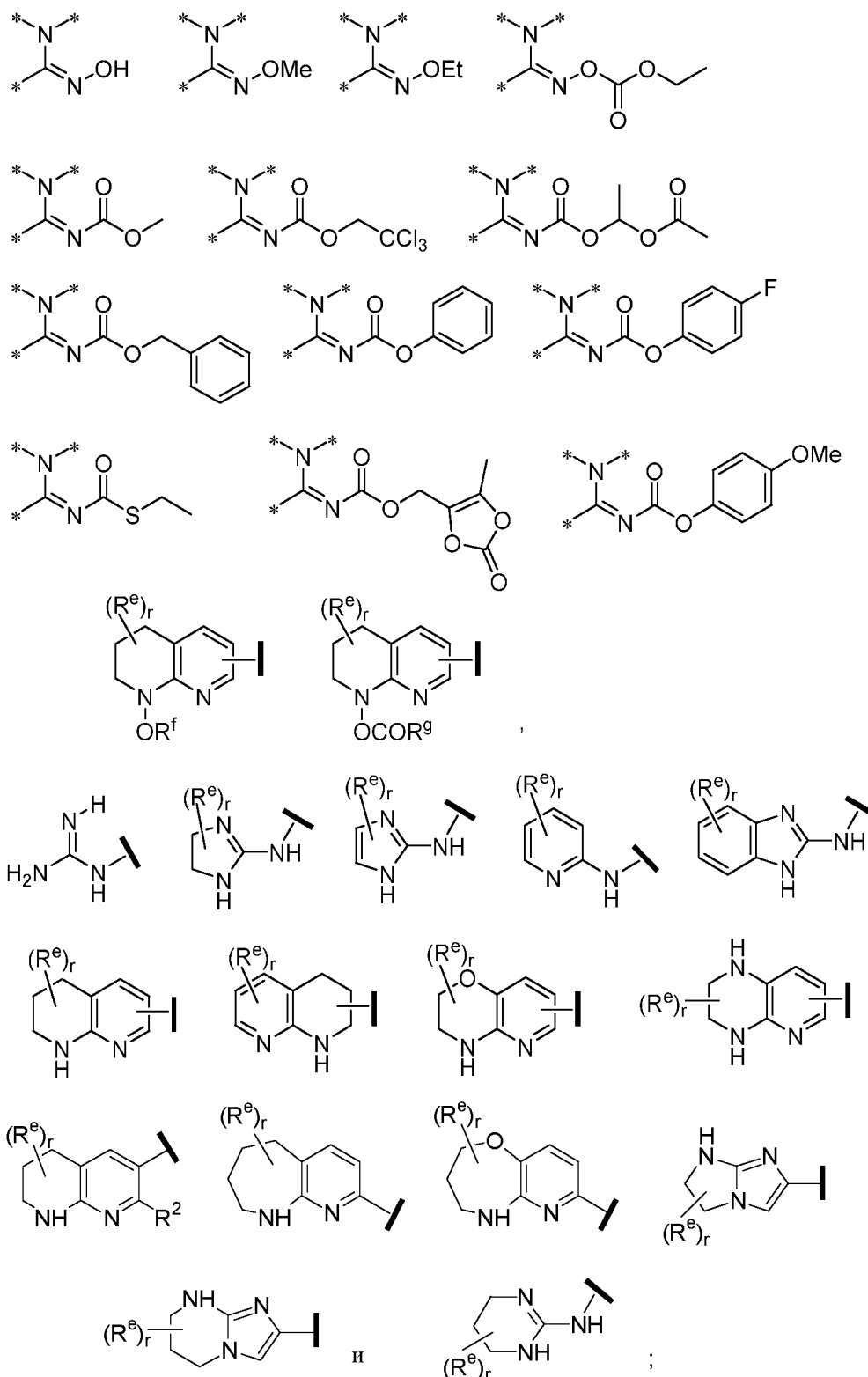
или его стереоизомеру, таутомеру или фармацевтически приемлемой соли или сольвату, где:

A, E, G и J независимо представляют собой N, C или CH; при условии, что по меньшей мере один из A, E, G и J представляет собой C, присоединенный к Y;

X представляет собой C_{1-4} алкилен, замещенный 0, 1 или 2 R^{8a} ;

Y представляет собой ковалентную связь, O, S, NH, $-O-(C_{1-3}$ алкилен)-, $-S-(C_{1-3}$ алкилен)- или $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-, где C_{1-3} алкилен каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{8b} ;

R^1 представляет собой фрагмент-миметик аргинина, выбранный из группы, состоящей из

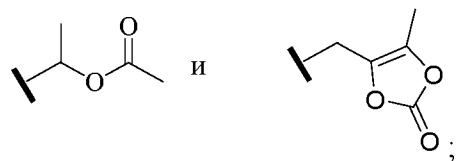


одна из звездочек в каждом фрагменте-миметике аргинина представляет собой точку присоединения X, а другие две звездочки представляют собой водород;

R^e представляет собой OH, amino, амидо, карбамат, сульфонамид, C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

$\text{R}^f = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$;

$R^g = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CCl}_3, \text{фенил}, 4\text{-фторфенил}, 4\text{-метоксифенил}, \text{бензил},$



g представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

R^2 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, 3-10-членный карбоциклил, карбоциклилалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 3-14-членный гетероциклил, гетероциклилалкил, 5-14-членный гетероарил, гетероарилалкил, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^6 ;

R^{3a} представляет собой водород; или альтернативно R^{3a} и R^3 , вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, амина, C_{1-6} алкила, галогеналкила, гидроксисалкила, аминокисалкила, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамата или сульфонида;

R^4 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, 3-10-членный карбоциклил, карбоциклилалкил, 3-10-членный гетероциклил, гетероциклилалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-14-членный гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{NR}^a\text{R}^b$ или $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^7$; где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^9 ;

R^6 представляет собой галоген, циано, гидроксил, амина, оксо, нитро, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$, C_{1-6} алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, галогенаминокисалкил, гидроксисалкил, аминокисалкил, алкоксикарбонил, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил; где алкил, арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{10} ;

R^7 каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} аминокисалкил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где алкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен

0, 1, 2 или 3 R^{11} ;

R^{8a} , R^{8b} и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкокси или галогеналкокси;

R^9 каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, нитро, C_{1-6} алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, галогенаминоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксикарбонил, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный карбоциклил или 3-7-членный гетероциклил; где алкил, арил, гетероарил, карбоциклил или гетероциклил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{13} ;

R^{10} и R^{13} каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамат или сульфонамид;

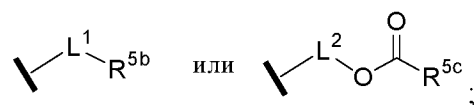
R^{12} представляет собой $-N(R^xR^y)$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксилалкил или C_{1-6} aminoалкил; и

R^x и R^y каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкилалкил, арилалкил, гетероарилалкил или алкоксилалкил; или альтернативно R^a и R^b , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, amino, оксо, C_{1-6} алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, aminoалкила, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамата и сульфонида;

m представляет собой целое число 1 или 2;

R^5 представляет собой водород, R^{5a} или структурный фрагмент, выбранный из



L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкилен;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, бензил или 5-7-членный гетероциклил; где алкил, фенил и гетероциклил каждый независимо замещен 0 - 3 R^{5d} ;

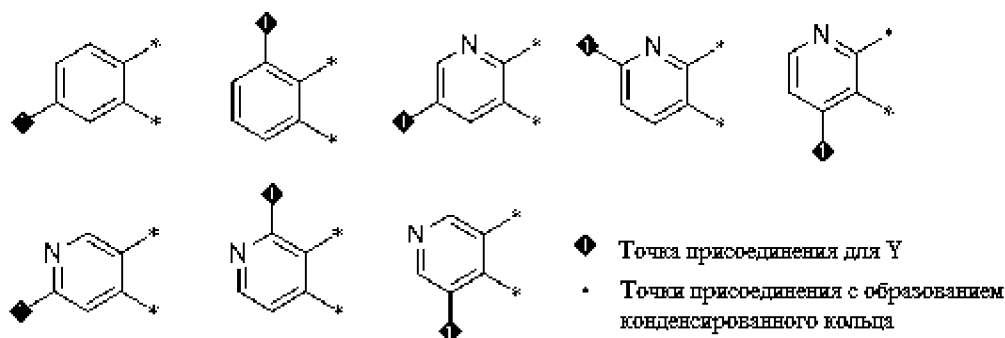
R^{5c} представляет собой C_{1-6} алкил или 5-7-членный карбоциклил; где C_{1-6} алкил,

фенил и гетероциклил каждый независимо замещен 0 - 3 R^{5d} ; и

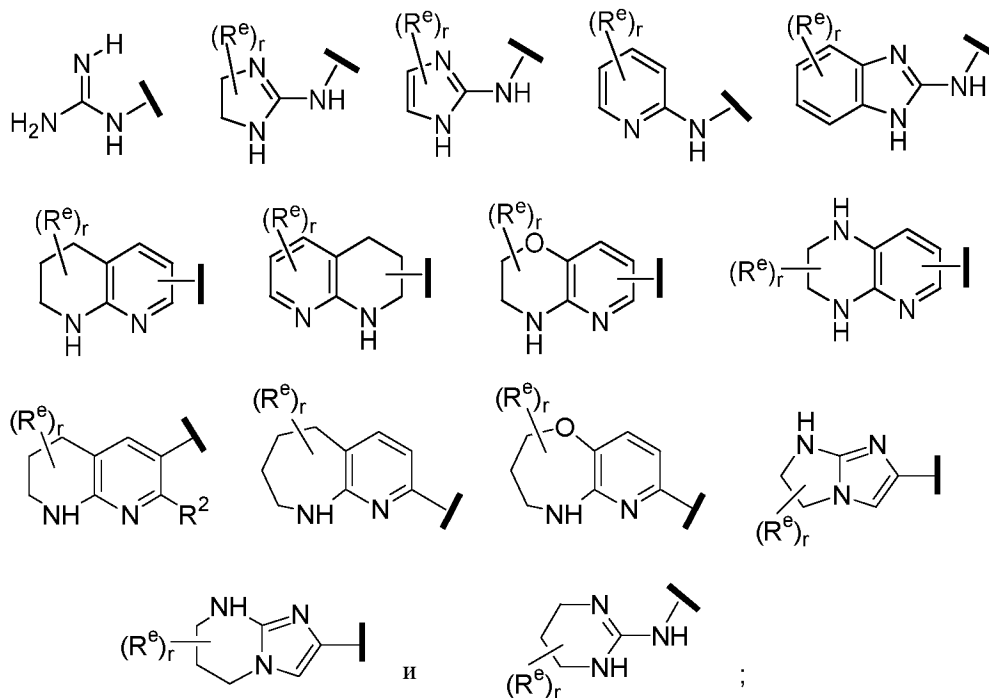
R^{5d} в каждом случае независимо представляет собой галоген, OH, алкокси, оксо или алкил; или альтернативно два смежных R^{5d} , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклический фрагмент.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^9 представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) A, E, G и J вместе с двумя атомами углерода образуют кольцевой фрагмент, выбранный из следующих структурных формул:



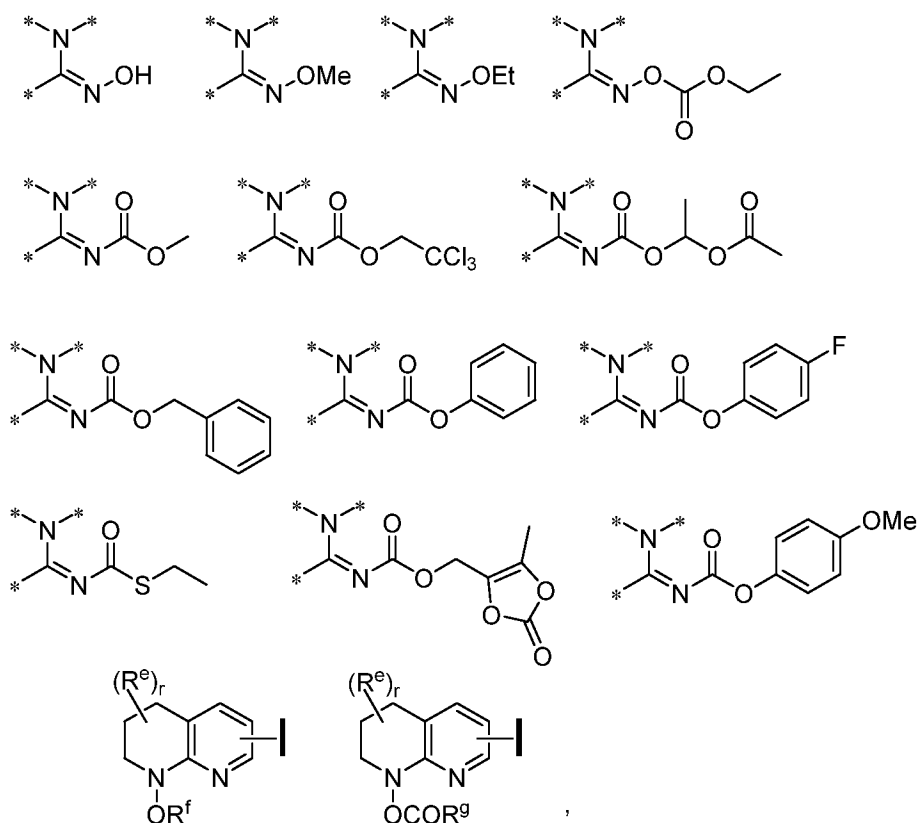
Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^1 представляет собой фрагмент-миметик аргинина, выбранный из группы, состоящей из



R^e представляет собой OH, C_{1-4} алкил, галоген, галогеналкил или C_{1-4} циклоалкил и r представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^1 представляет

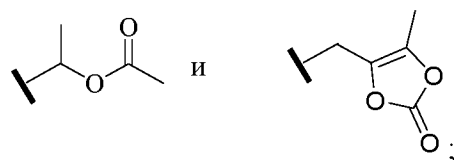
собой фрагмент-миметик аргинина, выбранный из группы, состоящей из



одна из звездочек в каждом фрагменте-миметике аргинина представляет собой точку присоединения X, а другие две звездочки представляют собой водород;

$\text{R}^f = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}, \text{COOEt}$;

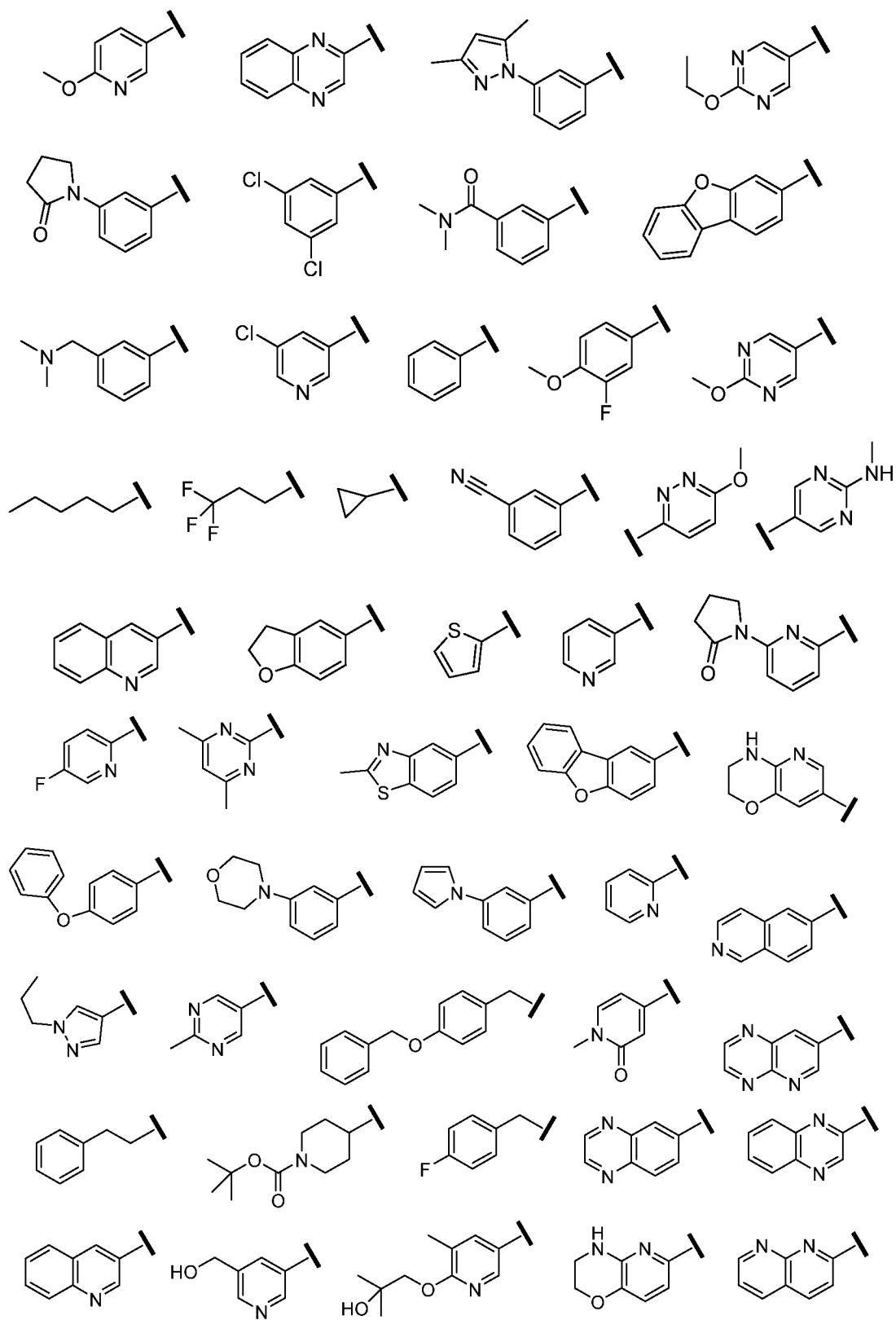
$\text{R}^g = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CCl}_3, \text{фенил}, 4\text{-фторфенил}, 4\text{-метоксифенил}, \text{бензил},$



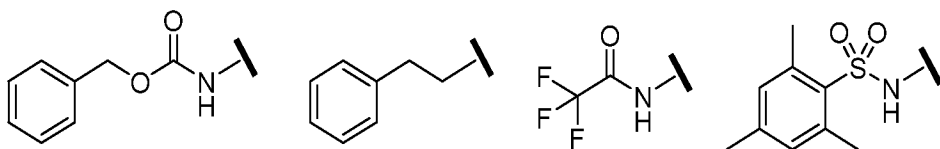
R^e представляет собой OH , C_{1-4} алкил, галоген, галогеналкил или C_{1-4} циклоалкил; и

r представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^{3a} представляет собой водород и R^3 представляет собой водород или структурный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из

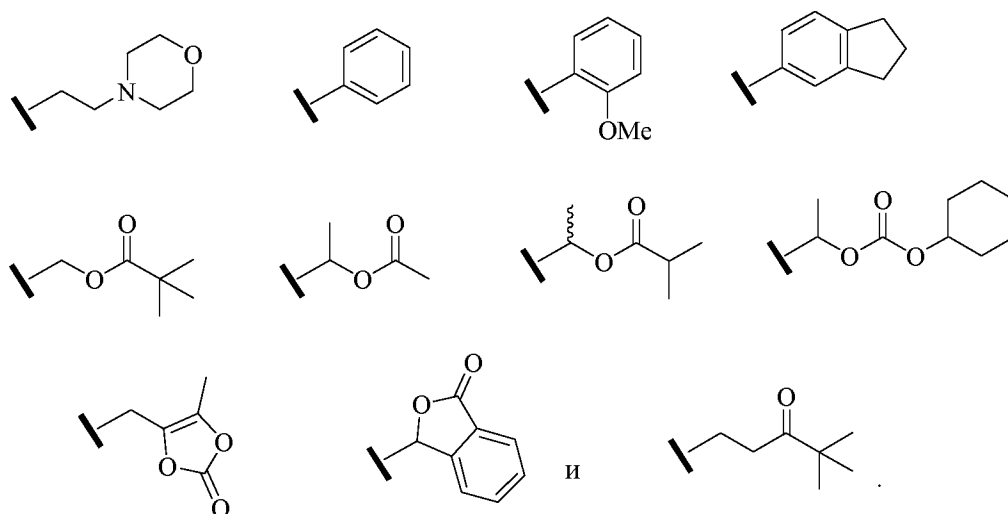


Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R⁴ представляет собой водород или структурный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из

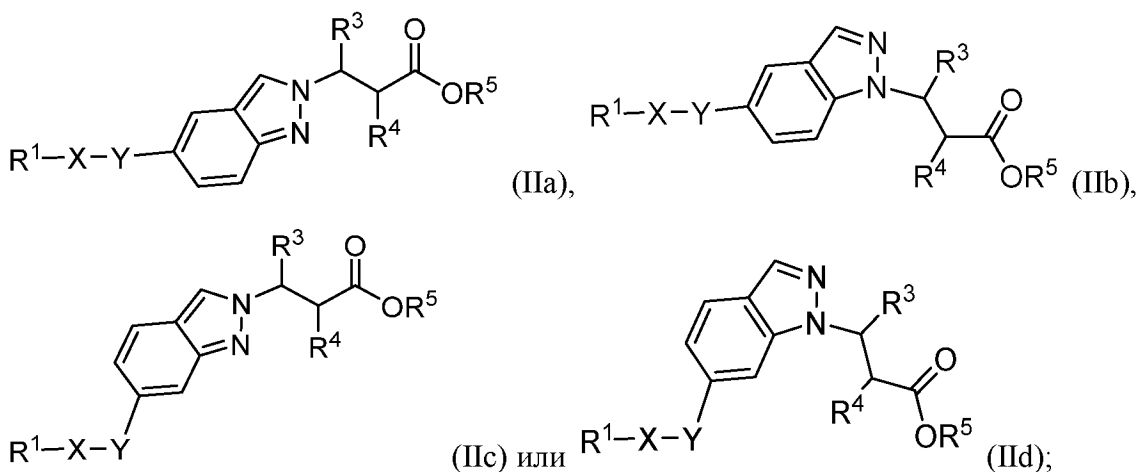


Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^4 представляет собой H и R^3 не представляет собой H; или альтернативно R^3 представляет собой H и R^4 не представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) R^5 представляет собой H или R^{5a} и R^{5a} представляет собой метил, этил, изопропил, *n*-бутил, изопентил или структурный фрагмент, выбранный из

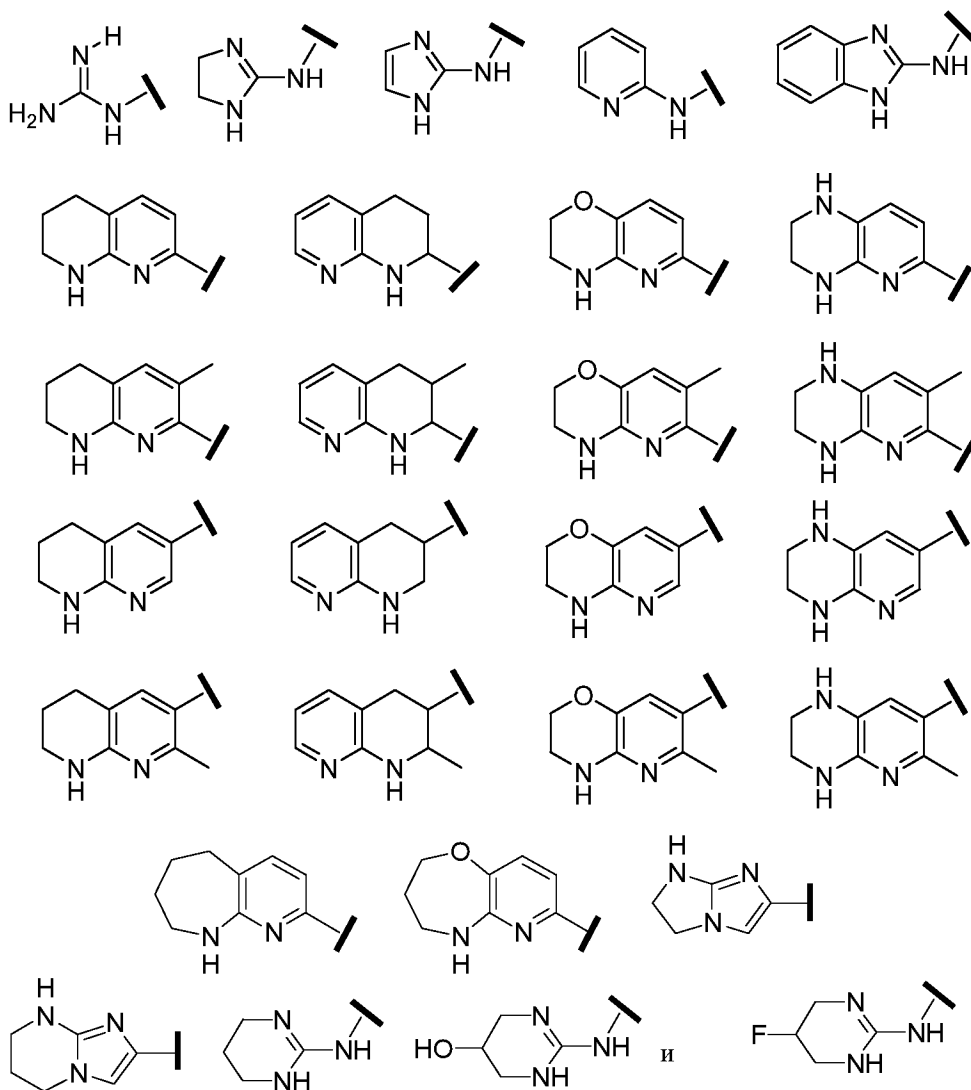


Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) соединение представлено структурной формулой (IIa), (IIb), (IIc) или (IId):



где R^1 , X, Y, R^3 , R^4 и R^5 такие, как определено выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IIId) R^1 выбран из структурной формулы, выбранной из группы, состоящей из



Согласно одному варианту осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId) X представляет собой C_{1-4} алкилен и Y представляет собой ковалентную связь или O.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId) R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, 3-6-членный карбоцикл, карбоциклиалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 3-6-членный гетероцикл, гетероциклиалкил, 5-14-членный гетероарил, гетероарилалкил, где алкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^6 ;

R^{3a} представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^6 представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, амидный фрагмент, сложноэфирный фрагмент, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил; где алкил, алкокси, aminoалкил,

галогеналкил, арил, арилокси, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{10} ; и

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId) R^4 представляет собой водород; R^{3a} и R^3 , вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое кольцо.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId)

R^3 представляет собой водород;

R^{3a} представляет собой водород;

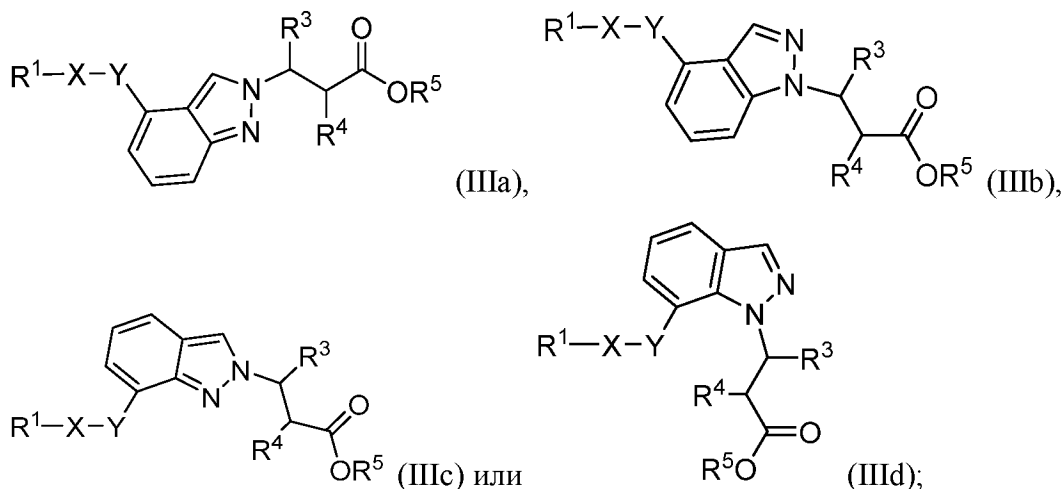
R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, арилалкил, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-NHC(O)R^7$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^7$, $-NHS(O)_mNR^aR^b$ или $-NHS(O)_mR^7$; где алкил и арилалкил каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^9 ;

R^7 каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} aminoалкил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где алкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^{11} ;

R^9 и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIa), (IIb), (IIc) или (IId) R^5 представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) соединение представлено структурной формулой (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId):



где R^1 , X, Y, R^3 , R^4 и R^5 такие, как определено выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) X представляет собой C_{2-4} алкилен и Y представляет собой ковалентную связь или O.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId)

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, 3-6-членный карбоциклил, карбоциклилалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 3-6-членный гетероциклил, гетероциклилалкил, 5-14-членный гетероарил, гетероарилалкил, где алкил, карбоциклил, гетероциклил, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^6 ;

R^{3a} представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^6 представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, амидный фрагмент, сложноэфирный фрагмент, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил; где алкил, алкокси, aminoалкил, галогеналкил, арил, арилокси, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{10} ; и

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId)

R^3 представляет собой водород;

R^{3a} представляет собой водород;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, арилалкил, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-NHC(O)R^7$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^7$, $-NHS(O)_mNR^aR^b$ или $-NHS(O)_mR^7$; где алкил и арилалкил каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^9 ;

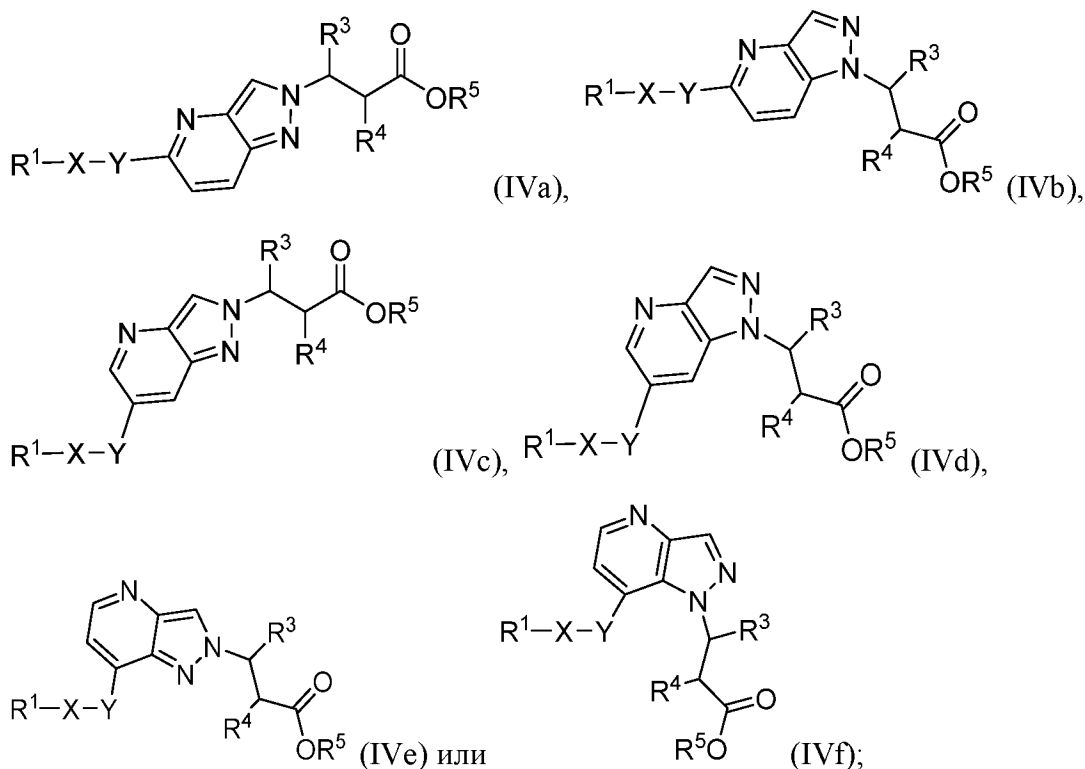
R^7 каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} aminoалкил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где алкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^{11} ; и

R^9 и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IIIa), (IIIb), (IIIc) или (IIId) R^5

представляет собой водород.

Согласно одному варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) соединение представлено структурной формулой (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf):



где R^1 , X, Y, R^3 , R^4 и R^5 такие, как определено выше.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf) X представляет собой C_{2-4} алкилен и Y представляет собой ковалентную связь или O.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf)

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, 3-6-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 3-6-членный гетероцикл, гетероциклилалкил, 5-14-членный гетероарил, гетероарилалкил, где алкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^6 ;

R^{3a} представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

R^6 представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, алкокси, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, амидный фрагмент, сложноэфирный фрагмент, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил; где алкил, алкокси, aminoалкил,

галогеналкил, арил, арилокси, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{10} ; и

R^{10} в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, амино, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf)

R^3 представляет собой водород;

R^{3a} представляет собой водород;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, арилалкил, $-S(O)_mR^7$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NR^aR^b$, $-NHC(O)R^7$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OC(O)R^7$, $-NHS(O)_mNR^aR^b$ или $-NHS(O)_mR^7$; где алкил и арилалкил каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^9 ;

R^7 каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} аминоалкил, C_{1-6} галогеналкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где алкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^{11} ; и

R^9 и R^{11} в каждом случае независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, амино, оксо или C_{1-6} алкил.

Согласно одному варианту осуществления формулы (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf) R^5 представляет собой водород.

Согласно любому варианту осуществления формулы (Ia) или (Ib) соединение выбрано из любого из примеров, как описано в настоящем описании, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Фармацевтические композиции, терапевтические применения и комбинации

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, как описано выше, дополнительно содержащей одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с нарушением регуляции интегринов α_v у пациента, нуждающегося в таком лечении, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, в отдельности или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению, и/или по меньшей мере с одним другим типом терапевтического средства.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ получения антагонистического эффекта в отношении интегринового рецептора у пациента, предусматривающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В соответствии с одним вариантом осуществления антагонистический эффект в отношении интегринового рецептора представляет собой антагонистический эффект в отношении любого из $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ и $\alpha_v\beta_8$; или комбинации одного или нескольких их $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ и $\alpha_v\beta_8$. Например, антагонистический эффект в отношении интегринового рецептора

может представлять собой антагонистический эффект в отношении $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ и $\alpha_v\beta_8$.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние ассоциировано с фиброзом, в том числе фиброзом легких, печени, почек, миокарда, кожи, глаз и поджелудочной железы.

В соответствии с другими вариантами осуществления заболевание, нарушение или патологическое состояние ассоциировано с нарушениями клеточной пролиферации, такими как рак. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак включает в себя рост или новообразование в виде солидной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления рак включает в себя метастазирование опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, костей, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легких, мышечной ткани, шеи, слизистой полости рта или оболочки носа, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстого кишечника, желудка, яичка или щитовидной железы. В соответствии с другими вариантами осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному. Примеры заболеваний, нарушений или патологических состояний, ассоциированных с активностью интегринов α_v , которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения отторжение трансплантата, фиброзные нарушения (например, идиопатический фиброз легких (IPF), интерстициальную болезнь легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз кожи, системный склероз), воспалительные нарушения (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), псориаз, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительную болезнь кишечника (IBD)), остеопороз, а также нарушения клеточной пролиферации (например, рак, миелому, фиброму, гепатокарциному, лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные нарушения, воспалительные нарушения, а также нарушения клеточной пролиферации, которые подходят для предупреждения или лечения соединениями по настоящему изобретению, включают в себя без ограничения идиопатический фиброз легких (IPF), интерстициальную болезнь легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), фиброз, вызванный облучением, семейный фиброз легких, фиброз дыхательных путей, хроническую

обструктивную болезнь легких (COPD), диабетическую нефропатию, фокально-сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатию, нефропатию, индуцированную лекарственными препаратами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническую болезнь почек (CKD), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусный фиброз, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, билиарный цирроз печени, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гиподисфункцию печени, нарушение печеночного кровотока, нефропатию, пневмонию, псориаз, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительную болезнь кишечника (IBD), нарушение секреции поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, нейропатическое заболевание желчного пузыря, опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного диска, стеноз спинно-мозгового канала, сердечную недостаточность, фиброз миокарда, васкулярный фиброз, периваскулярный фиброз, эпизодический стоматит, рак, миелому, фиброму, гепатокарциному, лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, саркому Капоши, солидные опухоли, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, нейропатическую боль, периферическую нейропатию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), глаукому, фиброз глаз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцующийся пемфигоид, рубцевание в связи с фильтрационной операцией по поводу глаукомы, болезнь Крона или системную красную волчанку; образование келоидов в результате нарушения заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миеофиброз и фиброиды. В соответствии с одним вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения фиброзного заболевания, воспалительного нарушения или нарушения клеточной пролиферации, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, в отдельности или необязательно в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению, и/или по меньшей мере с одним другим типом терапевтического средства.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение по настоящему изобретению для применения в терапии.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении

предусмотрено соединение по настоящему изобретению для применения в терапии для лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или нарушения клеточной пролиферации.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении также предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или нарушения клеточной пролиферации.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или нарушения клеточной пролиферации, предусматривающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, при этом первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен комбинированный препарат из соединения по настоящему изобретению и дополнительного(дополнительных) терапевтического(терапевтических) средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предусмотрен комбинированный препарат из соединения по настоящему изобретению и дополнительного(дополнительных) терапевтического(терапевтических) средства(средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении фиброзного нарушения, воспалительного нарушения или нарушения клеточной пролиферации.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с дополнительным(дополнительными) терапевтическим(терапевтическими) средством(средствами), таким(такими) как одно или несколько противомышечных и/или противовоспалительных терапевтических средств.

В соответствии с одним вариантом осуществления дополнительное(дополнительные) терапевтическое(терапевтические) средство(средства), используемое(используемые) в комбинированных фармацевтических композициях или комбинированных способах или комбинированных вариантах применения, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических средств: ингибиторов синтеза TGF β (например, пирфенидона), ингибиторов факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF), рецепторных киназ фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста

фибробластов (FGF) (например, нинтеданиба), гуманизированного моноклонального антитела к $\alpha_v\beta_6$ (например, 3G9), человеческого рекомбинантного пентраксина-2, рекомбинантного человеческого сывороточного амилоида P, рекомбинантного человеческого антитела к TGF β -1, 2 и 3, антагонистов рецепторов эндотелина (например, мацитентана), интерферона гамма, ингибитора аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенол)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]-транс-циклогексанола, 3-пентилбензолуксусной кислоты (PBI-4050), тетразамещенного порфиринового производного, содержащего марганец (III), моноклонального антитела, нацеливающегося на эотаксин-2, антитела к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаба, тралокинумаба), биспецифического антитела, нацеливающегося на интерлейкин-4 (IL-4) и интерлейкин-13 (IL-13), агониста NK1-тахикинового рецептора (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-вещества P), цинтредекина бесудотокса, человеческого рекомбинантного полученного на основе ДНК моноклонального антитела к IgG1 каппа к фактору росту соединительной ткани, и полностью человеческого антитела к IgG1 каппа, селективного к CC-хемокиновому лиганду 2 (например, карлумаба, CCX140), антиоксидантов (например, N-ацетилцистеина), ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафила), средств для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как антагонисты мускариновых рецепторов (например, тиотропия, ипатропия бромид), агонистов β_2 -адренергических рецепторов (например, сальбутамола, сальметерола), кортикостероидов (например, триамцинолона, дексаметазона, флутиказона), иммуносупрессивных средств (например, такролимуса, рапамицина, пимекролимуса) и терапевтических средств, пригодных для лечения NALFD, NASH или системного склероза, таких как агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторов LOXL2 (например, симтузумаба), антагонистов LPA1 (например, SAR 100842), модуляторов PPAR (например, элафибринора, пиоглитазона и сароглитазара, IVA337), ингибиторов SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторов ASK-1 (например, GS-4997), ингибиторов ACC (например, CP-640186 и NDI-010976), агониста FGF21 (например, LY2405319), ингибиторов каспазы (например, эмрикасана), ингибиторов NOX4 (например, GKT137831), ингибитора MGAT2 и конъюгатов желчных кислот/жирных кислот (например, арамхола). Ингибиторы α_v из различных вариантов осуществления настоящего изобретения также могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, сеникривирок), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриенового рецептора (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2

(например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратных агонистов CB1 (например, JD-5037), агонистов CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторов аутотаксина (например, GLPG1690), ингибиторов пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугинона), агонистов FPR2 (например, ZK-994) и агонистов THR (например, MGL:3196).

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены для любого из вариантов применения, описанных в данном документе, с помощью любых подходящих средств, например, перорально, например, в виде таблеток, капсул (каждое из которых включает в себя составы замедленного высвобождения или пролонгированного действия), пилюль, порошков, гранул, эликсиров, настоек, суспензий, сиропов и эмульсий; сублингвально; буккально; парентерально, например, с помощью подкожной, внутривенной, внутримышечной или внутригрудной инъекции или инфузионных методик (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, в том числе введения в носовые перегородки, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Они могут быть введены в отдельности, однако, как правило, будут введены с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин «фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. «Фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, общепринятой в данной области техники, для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим, в том числе, например, вспомогательному средству, наполнителю или носителю, таким как разбавители, консерванты, филлеры, средства, препятствующие слеживанию и комкованию, дезинтегрирующие средства, смачивающие средства, эмульгирующие средства, суспендирующие средства, подсластители, ароматизаторы, отдушки, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и средства, облегчающие дозирование, в зависимости от природы способа введения и лекарственных форм. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают в себя без ограничения: тип и природу действующего вещества, подлежащего включению в состав; субъекта, которому композицию, содержащую средство,

предполагают вводить; предполагаемого пути введения композиции; и терапевтического показания, на которое направлено воздействие. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водные, так и неводные жидкие среды, а также ряд твердых и мягких лекарственных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных компонентов и вспомогательных веществ помимо активного средства, такие дополнительные компоненты подлежат включению в состав для ряда причин, например, стабилизации активного средства, в качестве связывающих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, связанных с их выбором, встречаются в ряде общедоступных источников, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

Термины «лечение» или «лечебный», используемые в данном документе, относятся к подходу, направленному на получение полезных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов, с помощью использования соединения или композиции по настоящему изобретению. Для целей настоящего изобретения полезные или необходимые клинические результаты включают в себя без ограничения одно или несколько из следующего: снижения тяжести и/или частоты одного или нескольких симптомов, образующихся в результате заболевания, нарушения или патологического состояния; уменьшения степени или приведение к регрессии заболевания, нарушения или патологического состояния; стабилизации заболевания, нарушения или патологического состояния (например, предупреждения или задержки прогрессирования заболевания, нарушения или патологического состояния); задержки или замедления прогрессирования заболевания, нарушения или патологического состояния; нормализации заболевания, нарушения или патологического состояния; снижения дозы одного или нескольких лекарственных препаратов, требующихся для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния; и/или повышения качества жизни.

Режим дозирования соединений по настоящему изобретению будет, естественным образом, зависеть от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики определенного средства и его режима и способа введения; вида, возраста, пола, состояния здоровья, патологического состояния и массы реципиента; природы и степени симптомов; типа сопутствующего лечения; частоты лечения; пути введения, функционального состояния почек и печени пациента, а также необходимого эффекта.

В качестве общего руководства, суточная доза для перорального применения каждого действующего вещества при использовании для указанных проявлений будет варьировать от приблизительно 0,01 до приблизительно 5000 мг в сутки, предпочтительно от

приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг в сутки и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 250 мг в сутки. При внутривенном введении наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 10 мг/кг/минуту в при постоянной скорости инфузии. Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в одной суточной дозе или суммарная суточная доза может быть введена в разделенных дозах по две, три или четыре раза в сутки.

Соединения в типичном случае вводят при смешивании с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями или носителями (совместно называемыми в данном документе как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными по отношению к предполагаемой форме введения, например, в виде таблеток для перорального применения, капсул, эликсиров и сиропов, а также в соответствии со стандартными фармацевтическими практиками.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от приблизительно 1 миллиграмма до приблизительно 2000 миллиграммов действующего вещества на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях действующее вещество будет обычно присутствовать в количестве приблизительно 0,1-95% от массы исходя из суммарной массы композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № 1.

Типичный инъекционный препарат получают в результате асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептической лиофильной сушки и закупорки. В случае применения содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора с получением инъекционного препарата.

Настоящее изобретение содержит в своем объеме фармацевтические композиции, содержащие в качестве действующего вещества терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, в отдельности или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в отдельности, в комбинации с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, другими терапевтическими средствами, например, агонистами FXR или другим фармацевтически активным веществом.

Указанные выше другие терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут быть использованы, например, в таких

количествах, как указано в *Physicians' Desk Reference*, в патентах, изложенных выше, или иным образом определены специалистом в данной области техники.

В частности, при использовании в виде единичной дозированной формы, существует возможность химического взаимодействия между комбинируемыми действующими веществами. В связи с этим в случае, если соединение по настоящему изобретению и второе терапевтическое средство комбинируют в единичной дозированной форме, их используют в составе таким образом, чтобы, несмотря на то, что действующие вещества комбинируются в единичной лекарственной форме, физический контакт между действующими веществами был сведен к минимуму (т.е., снижен). Например, одно активное вещество может быть покрыто кишечнорастворимой оболочкой. В результате покрытия кишечнорастворимой оболочкой одного из действующих веществ можно не только свести к минимуму контакт между действующими веществами, то также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, чтобы один из этих компонентов не высвобождался в желудке, а вместо этого высвобождался в кишечнике. Одно из действующих веществ также может быть покрыто материалом, который влияет на длительное высвобождение в желудочно-кишечном тракте и также способствует сведению к минимуму физического контакта между комбинируемыми действующими веществами. Помимо этого, компонент для длительного высвобождения может быть дополнительно покрыт кишечнорастворимой оболочкой, таким образом, чтобы высвобождение этого компонента происходило только в кишечнике. Еще один подход включает в себя получение комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером для длительного высвобождения и/или высвобождения в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза низкой степени вязкости (НРМС) или другими подходящими веществами, известными в данной области техники, в целях дополнительного разделения активных компонентов. Покрытие полимером способствует образованию дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти и другие пути сведения к минимуму контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, при введении в единичной лекарственной форме или при введении в отдельных формах, но в одно и тоже время тем же самым способом, будут совершенно очевидны специалистам в данной области техники, непосредственно после предоставления настоящего раскрытия.

Соединения по настоящему раскрытию могут быть введены в отдельности или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех,

дополнительными терапевтическими средствами. Под «введенные в комбинации» или «комбинированная терапия» подразумевают, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько, предпочтительно от одного до трех, дополнительных терапевтических средств вводят одновременно млекопитающему, подлежащему лечению. При введении в комбинации каждый компонент может быть введен в одно и то же время или последовательно в любом порядке в различные временные точки. Таким образом, каждый компонент может быть введен отдельно, но достаточно близко по времени, с тем, чтобы обеспечить необходимый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также пригодны в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта или контроля качества в исследованиях или анализах, включающих интегрины α_v . Такие соединения могут быть предусмотрены в коммерческом наборе, например, для применения в фармацевтических исследованиях, включающих активность интегринов α_v . Например, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это послужило бы экспериментатору гарантией того, что анализ был выполнен надлежащим образом, и обеспечило бы основу для сравнения, особенно в случае, если исследуемое соединение было производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением могли бы быть использованы для исследования их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем описании готовое изделие включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению включает в себя: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит: первое терапевтическое средство, включающее в себя: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) инструкцию по применению, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения дислипидемий и их осложнений. Согласно другому варианту осуществления в инструкции по применению указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения фиброза и его осложнений. Готовое изделие дополнительно может включать в себя: (d) второй контейнер, причем компоненты (a) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (c) находится в или за пределами второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что

соответствующий контейнер содержит продукт в своих пределах.

Первый контейнер является приемником, используемым для вмещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, перевозки и/или отдельной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для защиты флакона, банки, сосуда, колбы, шприца, тюбика (например, для препарата в форме крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер использовали для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции по применению. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, из картона или пластика), лотки, картонные тары, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), паки и мешочки. Инструкция для применения может быть физически прикреплена к внешней части первого контейнера при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления или она может находиться внутри второго контейнера без средств физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению размещена снаружи второго контейнера. Если она размещена снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления. Альтернативно, она может примыкать к или касаться внешней части второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению является этикеткой, ярлыком, маркировкой и т. п., где указана информация, которая относится к фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Указанную информацию обычно устанавливает контрольный орган, регулирующий область, в которой продается готовое изделие (например, Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США). Предпочтительно, в инструкции для применения конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по применению может быть сделана из любого материала, на котором пользователь может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Предпочтительно, инструкция по применению сделана из материала, пригодного для печати (например, бумаги, пластика, картона, фольги, покрытой клеем бумаги или пластика и т. п.), на котором была составлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Определения

По всему описанию и формуле изобретения представленная химическая формула

или название должны охватывать все свои стерео- и оптические изомеры и рацематы, если такие изомеры существуют. Если не отмечено иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Многие геометрические изомеры C=C двойных связей, C=N двойных связей, кольцевых систем и т. п. также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Цис- и транс- (или *E*- и *Z*-) геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены путем расщепления рацемических форм или при помощи синтеза из оптически активных исходных веществ. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и полученные промежуточные соединения рассматривали как часть настоящего изобретения. При получении энантиомерных или диастереомерных продуктов они могут быть разделены традиционными способами, например, при помощи хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий способа конечные продукты по настоящему изобретению получали или в свободной (нейтральной), или солевой форме. И свободная форма, и соли этих конечных продуктов находятся в пределах объема настоящего изобретения. При необходимости одна форма соединения может быть превращена в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли могут существовать во многих таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул перегруппированы последовательно. Следует понимать, что все таутомерные формы, поскольку они могут существовать, включены в настоящее изобретение. Используемые в настоящем изобретении «соединение по настоящему изобретению» или «соединения по настоящему изобретению» означают одно или несколько соединений, охватываемых формулой (Ia), (Ib), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), (IVe) или (IVf), или их стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «алкил» или «алкилен» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью с конкретным числом атомов углерода.

Например, подразумевается, что «C₁ - C₁₀ алкил» или «C₁₋₁₀ алкил» (или алкилен) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильные группы. Кроме того, например, «C₁ - C₆ алкил» или «C₁₋₆ алкил» обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним атомом водорода, который был заменен другой химической группой. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). При использовании «C₀ алкил» или «C₀ алкилен» подразумевалось, что это означает прямую связь.

Если не отмечено иное, используемый в настоящем описании термин «низший алкил», отдельно или как часть другой группы, включает в себя углеводороды как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 8 атомов углерода, и используемые в настоящем описании термины «алкил» и «alk», отдельно или как часть другой группы, включают в себя углеводороды как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, содержащие от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода, в нормальной цепи, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, их различные изомеры с разветвленной цепью и т. п., а также такие группы, включая от 1 до 4 заместителей, таких как галоген, например, F, Br, Cl или I или CF₃, алкил, алкокси, арил, арилокси, арил(арил) или диарил, арилалкил, арилалкилокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкилокси, гидроксигруппа, гидроксилалкил, ацил, алканойл, гетероарил, гетероарилокси, циклогетероалкил, арилгетероарил, арилалкоксикарбонил, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, арилоксилалкил, арилоксиарил, алкиламидо, алканойламино, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол, галогеналкил, тригалогеналкил и/или алкилтио.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода были заменены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, которая присоединена к исходной молекуле, заменена гетероатомом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно, алкоксигруппу (например, -OCH₃ и т. п.), аминную (например, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т. п.) или тиоалкильную группу (например, -SCH₃). Если не концевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы

представляют собой, соответственно, алкильный эфир (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ и т. п.), алкиламин (например, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ и т. п.) или тиоалкильный эфир (например, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (например, O, N или S), полученные гетероалкильные группы представляют собой, соответственно гидроксиалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), аминоалкильную группу (например, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$) или алкилтиольную группу (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$). Гетероалкильная группа может содержать, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. C_1 - C_6 гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

Подразумевается, что «алкенил» или «алкенилен» включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащей конкретное число атомов углерода и одну или несколько, предпочтительно, от одной до двух, двойных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что « C_2 - C_6 алкенил» или « C_{2-6} алкенил» (или алкенилен) включают в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкенильные группы. Примеры алкенила включают в себя без ограничения этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

Подразумевается, что «алкинил» или «алкинилен» включает в себя углеводородные цепи или неразветвленной, или разветвленной конфигурации, содержащие одну или несколько, предпочтительно, от одной до трех, тройных связей углерод-углерод, которые могут возникать в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, подразумевается, что « C_2 - C_6 алкинил» или « C_{2-6} алкинил» (или алкинилен) включает в себя C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкинильные группы, такие как этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемый в настоящем описании «арилалкил» (также известный как аралкил), «гетероарилалкил», «карбоциклилалкил» или «гетероциклилалкил» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанный с атомом углерода, как правило конечным или sp^3 атомом углерода, заменен арильным, гетероарильным, карбоциклильным или гетероциклильным радикалом, соответственно. Типичные арилалкильные группы включают в себя без ограничения бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т. п. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклилалкильная или гетероциклилалкильная группа может содержать от 4 до 20 атомов углерода и от 0 до 5 гетероатомов, например,

алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «бензил» относится к метильной группе, на которой один из атомов водорода заменен фенильной группой, причем указанная фенильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 группами, предпочтительно 1 - 3 группами, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H и CO₂CH₃. «Бензил» также может быть представлен формулой «Вп».

Термин «низший алкокси», «алкокси» или «алкилокси», «арилокси» или «аралкокси» относится к любой из вышеописанных алкильных, аралкильных или арильных групп, соединенных с атомом кислорода. Предусмотрено, что «C₁ - C₆ алкокси» или «C₁₋₆ алкокси» (или алкилокси) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигруппы. Примеры алкоксигрупп включают в себя без ограничения метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Подобным образом, «низший алкилтио», «алкилтио», «тиоалкокси», «арилтио» или «аралкилтио» представляет собой алкильную, арильную или аралкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-.

Используемый в настоящем описании термин «алканоил» или «алкилкарбонил», отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, соединенному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен как алкил-C(O)-. Предусмотрено, что «C₁ - C₆ алкилкарбонил» (или алкилкарбонил) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкил-C(O)- группы.

Используемый в настоящем описании термин «алкилсульфонил» или «сульфонамид», отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу или амину, соединенному с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен как -S(O)₂R', тогда как сульфонамид может быть представлен как -S(O)₂NR^cR^d. R' представляет собой C₁ - C₆ алкил и R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Используемый в настоящем описании термин «карбамат», отдельно или как часть другой группы, относится к кислороду, соединенному с амидогруппой. Например, карбамат может быть представлен как N(R^cR^d)-C(O)-O- и R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Используемый в настоящем описании термин «амидо», отдельно или как часть другой группы, относится к амину, соединенному с карбонильной группой. Например,

амидо может быть представлен как $N(R^cR^d)-C(O)-$ и R^c и R^d такие же, как определено ниже для «амино».

Термин «амино» определен как $-NR^cR^d$, где R^c и R^d независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или альтернативно R^c и R^d , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, амино, оксо, C_{1-6} алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, аминоалкила, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамата или сульфонида. Если R^c или R^d (или оба из них) представляет собой C_{1-6} алкил, аминогруппа также может называться как алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают в себя без ограничения $-NH_2$, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и т. п.

Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе, на которой один из атомов водорода заменен аминогруппой. Например, аминоалкил может быть представлен как $N(R^cR^d)$ -алкилен-. Предусмотрено, что « $C_1 - C_6$ » или « C_{1-6} » аминоалкил включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 аминоалкильные группы.

Используемый в настоящем описании термин «галоген» или «гало», отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, брому, фтору и йоду, предпочтительно фтору или хлору.

Подразумевается, что «галогеналкил» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с неразветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенные одним или несколькими атомами галогена. Предусмотрено, что « $C_1 - C_6$ галогеналкил» или « C_{1-6} галогеналкил» (или галогеналкил) включает в себя C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 галогеналкильные группы. Примеры галогеналкила включают в себя без ограничения фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают в себя «фторалкил», подразумевается, что он включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы и с неразветвленной, и с разветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими атомами фтора. Используемый в настоящем описании термин «полигалогеналкил» относится к «алкильной» группе, как определено выше, что включает в себя от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5 галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, такие как полифторалкил, например, CF_3CH_2 , CF_3 или $CF_3CF_2CH_2$.

«Галогеналкокси» или «галогеналкилокси» представляет собой галогеналкильную

группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, подразумевается, что «C₁ - C₆ галогеналкокси» или «C₁₋₆ галогеналкокси» включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ галогеналкоксигруппы. Примеры галогеналкокси включают в себя без ограничения трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафторэтокси. Подобным образом, «галогеналкилтио» или «тиогалогеналкокси» представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, с обозначенным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый в настоящем описании термин «полигалогеналкилокси» относится к «алкокси» или «алкилокси» группе, как определено выше, что включает в себя от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5 галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, такие как полифторалкокси, например, CF₃CH₂O, CF₃O или CF₃CF₂CH₂O.

Предусмотрено, что «гидроксиалкил» включает в себя алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, содержащие конкретное число атомов углерода, замещенных 1 или несколькими из гидроксила (OH) или амино, соответственно. Предусмотрено, что «C₁ - C₆ гидроксиалкил» (или гидроксиалкил) включает в себя C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ гидроксиалкильные группы.

Термин «циклоалкил» относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что «C₃ - C₇ циклоалкил» или «C₃₋₇ циклоалкил» включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклоалкильные группы. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение «циклоалкила».

Термин «циклогетероалкил» относится к циклизированным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Подразумевается, что «C₃ - C₇ циклогетероалкил» или «C₃₋₇ циклогетероалкил» включает в себя C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇ циклогетероалкильные группы. Примеры циклогетероалкильных групп включают в себя без ограничения оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил и пиазинилметил, включены в определение «циклогетероалкила».

Используемый в настоящем описании термин «азациклил» относится к циклогетероалкилу, содержащему один или несколько атомов азота в кольце. Примеры азациклилильных групп включают в себя без ограничения пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил.

Подразумевается, что используемые в настоящем описании «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклическое соединение» означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное полициклическое (включая бициклическое или трициклическое) углеводородное кольцо, каждое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Таким образом, термин «карбоцикл», «карбоциклил» или «карбоциклическое соединение» включает в себя без ограничения циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктадиенил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, кольца с мостиковой связью также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительные карбоциклы, если не отмечено иное, представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Кольцо с мостиковой связью возникает, если один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов углерода связывают два не смежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Было отмечено, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Если кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостике.

Более того, термин «карбоциклил», включая «циклоалкил» и «циклоалкенил», как используется в настоящем описании отдельно или как часть другой группы, включает в себя насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие 1 - 3 кольца, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащий всего от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольца, и которые могут быть конденсированы в 1 или 2 ароматических кольца, как описано для арила, что включает в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



любая из этих групп может быть необязательно замещена 1 - 4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидроксиль, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламидо, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любым из алкильных заместителей.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «бициклический карбоцикл» или «бициклическая карбоциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; а второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая карбоциклическая группа может быть замещенной при любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются без ограничения 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в настоящем описании термин «арил» отдельно или как часть другой группы относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантрил. Арильные фрагменты являются хорошо известными и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). Согласно одному варианту осуществления термин «арил» означает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (например, фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, «C₆ или C₁₀ арил» или «C₆₋₁₀ арил» относится к фенилу и нафтилу. Если не отмечено иное, «арил», «C₆ или C₁₀ арил», «C₆₋₁₀ арил» или «ароматический остаток» могут быть незамещенными или замещенными 1 - 5 группами, предпочтительно 1 - 3 группами, выбранными из -OH, -OCH₃, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂,

$-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ и $-\text{CO}_2\text{CH}_3$.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое (включая бициклические и трициклическое) гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным, и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S; и включает в себя любую полициклическую группу, в которой любое из определенных выше гетероциклических колец конденсировано с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» включает в себя неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е., $\text{N} \rightarrow \text{O}$ и $\text{S}(\text{O})_p$, где p представляет собой 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е., N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанные в настоящем документе гетероциклические кольца могут быть замещенными при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть необязательно кватернизирован. Является предпочтительным, что если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1.

Примеры гетероциклов включают в себя без ограничения акридинил, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, морфолинил, дигидрофуоро[2,3-*b*]тетрагидрофуран.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «бициклический гетероцикл» или «бициклическая гетероциклическая группа» означает стабильную 9- или 10-членную гетероциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или

бензокольцо, каждое конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещенной при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда такие гетероатомы не являются смежными друг с другом. Является предпочтительным, если общее число атомов S и O в гетероцикле не более 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются без ограничения 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Кольца с мостиковыми связями также включены в определение гетероцикла. Кольцо с мостиковыми связями возникает, если один или несколько, предпочтительно, от одного до трех, атомов (т.е., C, O, N или S) связывают два не смежных атома углерода или азота. Примеры колец с мостиковыми связями включают в себя без ограничения один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Было отмечено, что мостиковые связи всегда превращают моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо с мостиковыми связями, перечисленные для кольца заместители также могут присутствовать в мостиковой связи.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «гетероарил» означает стабильные моноциклические и полициклические (включая бициклические и трициклические) ароматические углеводороды, которые включают в себя по меньшей мере один гетероатом как кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают в себя без ограничения пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота может

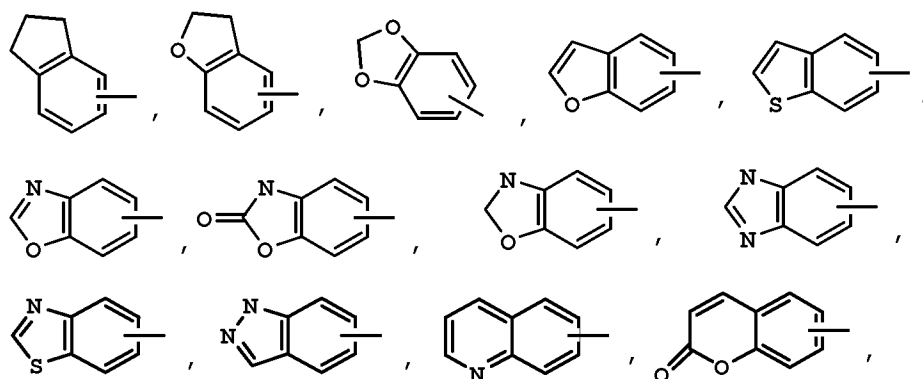
быть замещенным или незамещенным (т.е., N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены (т.е., N $\rightarrow$ O и S(O)_p, где p представляет собой 0, 1 или 2).

Примеры гетероарила включают в себя без ограничения акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4*aH*-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1*H*-индазолил, имидазоллопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изатионил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазоллопиридинил, изоксазолил, изоксазоллопиридинил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазоллопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатианил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4*H*-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазоллопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

Примеры 5-10-членного гетероарила включают в себя без ограничения пиридинил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, изоксазоллопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазоллопиридинил, тиазоллопиридинил, оксазоллопиридинил, имидазоллопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5-6-членных гетероциклов включают в себя без ограничения

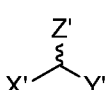
пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пирозолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил.

Если не отмечено иное, «карбоциклил» или «гетероциклил» включает в себя от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом (такими как арильные, циклоалкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца), например,



и может быть необязательно замещен при доступных атомах углерода 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, галогена, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидроксид, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, аминокарбонилалкила, ариламинокарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбонилалкокси, арилкарбонилалкокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонила, и/или любых изложенных в настоящем описании алкильных заместителей.

Согласно используемому в настоящей области обозначению, связь, указывающая на жирную линию, такую как , как использовали в структурных формулах настоящего описания, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к основной или каркасной структуре.

Согласно используемому в настоящей области обозначению, волнистую связь в структурной формуле, такая как , использовали для изображения стереогенного

центра атома углерода, к которому X' , Y' и Z' присоединены, и предусмотрено, что она представляет оба энантиомера в простой фигуре. Другими словами, структурная формула с

такой волнистой связью означает каждый из энантиомеров отдельно, такой как $X' \text{---} \text{C}(Z')(Y')$ или $X' \text{---} \text{C}(Z')(Y')$, а также их рацемическую смесь.

Из настоящего описания является понятным, что если карбоциклический, арильный, гетероциклический или гетероарильный фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к обозначенному субстрату через различные кольцевые атомы без обозначения конкретной точки присоединения, тогда предусмотрены все возможные точки, или через атом углерода, или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин «пиридил» означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин «тиенил» означает 2- или 3-тиенил, и т. п.

При использовании в кольцевой структуре точечного кольца это означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

Если показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Если заместитель указан без обозначения атома, в котором такой заместитель связан с остатком соединения представленной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Специалист настоящей области техники отметит, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны быть выбраны с целью обеспечения соединения, которое является достаточно стойким с обеспечением фармацевтически применимого соединения, которое может быть составлено в допустимо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, обладающие такой стойкостью, были предусмотрены как попадающие в предел объема настоящего изобретения.

Термин «противоион» использовали для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин «ион металла» относится к ионам щелочного металла, таким как натрий, калий или литий, и ионам щелочноземельного металла, такого как магний и кальций, а также цинк и алюминий.

Согласно изложенному, термин «замещенный» означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен неводородной группой, при условии, что сохранялись нормальные валентности и что замещение приводит к стабильному соединению. Если заместителем

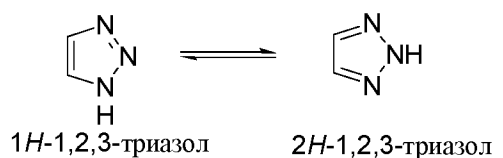
является кето (т. е., =O), тогда 2 атома водорода на атоме заменены. Кетозаместители не присутствуют на ароматических фрагментах. Если указано, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, предусмотрено, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (т. е., внутри) кольца. Используемые в настоящем описании кольцевые двойные связи означают двойные связи, которые образованы между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, соединения по настоящему изобретению содержат атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды при помощи обработки окислителем (например, мCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, полагают, что все представленные и заявленные атомы азота охватывают как представленный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Если любая переменная возникает более одного раза в любой составляющей или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Таким образом, например, если показано, что группа замещена 0, 1, 2 или 3 R группами, тогда указанная группа является незамещенной, если она замещена 0 R группой или замещенной вплоть до трех R групп, и в каждом случае R независимо выбрана из определения R.

Также, комбинации заместителей и/или переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Используемый в настоящем описании термин «таутомер» относится к каждому из двух или более изомеров соединения, что существуют вместе в равновесии и являются легко взаимозаменяемыми миграцией атома или группы в молекуле. Например, специалисту настоящей области техники будет легко понятно, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, настоящее раскрытие предусматривает охват всех возможных таутомеров, даже если на структуре изображен только один из них.

Выражение «фармацевтически приемлемый» в настоящем описании использовали по отношению к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для

применения при контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемые в настоящем описании «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано получением его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, что содержит кислотный или основной фрагмент, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительной является неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей представлены в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которого включено посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению содержат, например, по меньшей мере один основной центр, они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образованы, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как неорганические кислоты, например, серная кислота, фосфорная кислота или галогенводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, таким как алканкарбоновые кислоты из 1 - 4 атомов углерода, например, уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном как хлоруксусная кислота, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например, аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, виннокаменная или лимонная кислота, такими как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота или лизин или аргинин) или бензойная кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, таким как (C₁-C₄) алкил- или арилсульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например, метил- или пара-толуолсульфоновая кислота. Соответствующие кислотно-аддитивные соли также могут быть образованы с содержанием, при необходимости, дополнительно присутствующего основного центра.

Соединения по настоящему изобретению, содержащие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Подходящие соли с основаниями представляют собой, например, соли металлов, такие как соли щелочного металла или соли щелочноземельного металла, например, соли натрия, калия или магния, или соли с аммиаком или органическим амином, таким как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-низший алкиламин, например, этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметилпропиламин или моно-, ди или тригидрокси низший алкиламин, например, моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут быть образованы соответствующие внутренние соли. Также включены соли, которые не подходят для фармацевтических применений, которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей.

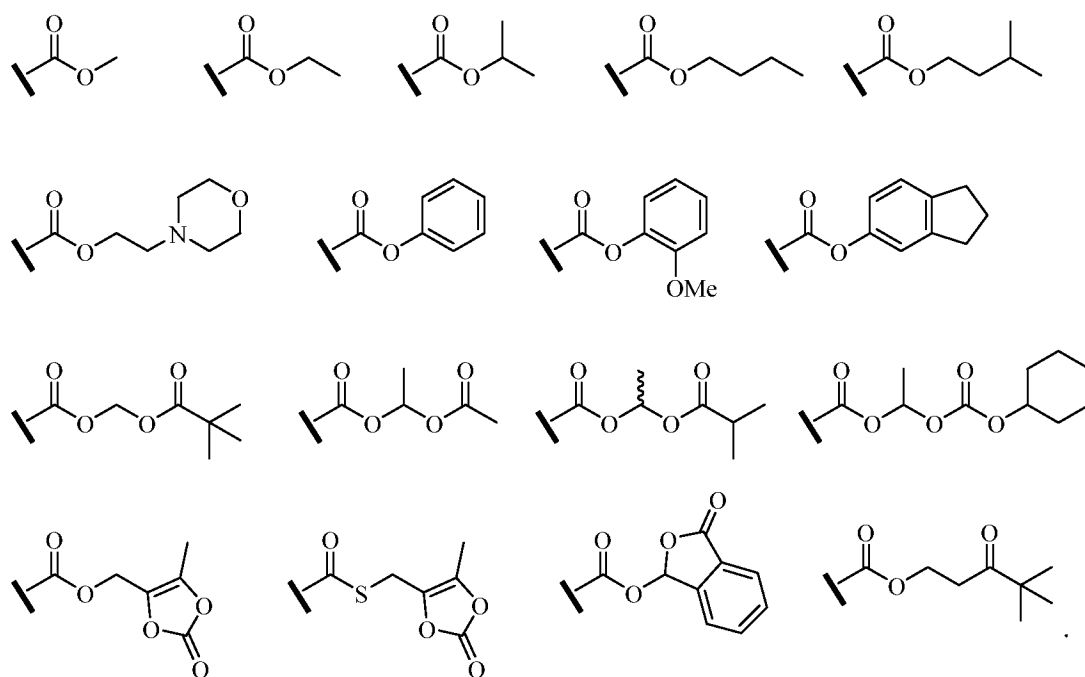
Предпочтительные соли соединений формулы I, которые содержат основную группу, включают в себя хлоргидрат, гидрогенсульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений формулы I, которые содержат кислотную группу, включают в себя натриевые, калиевые и магниевые соли и фармацевтически приемлемые органические амины.

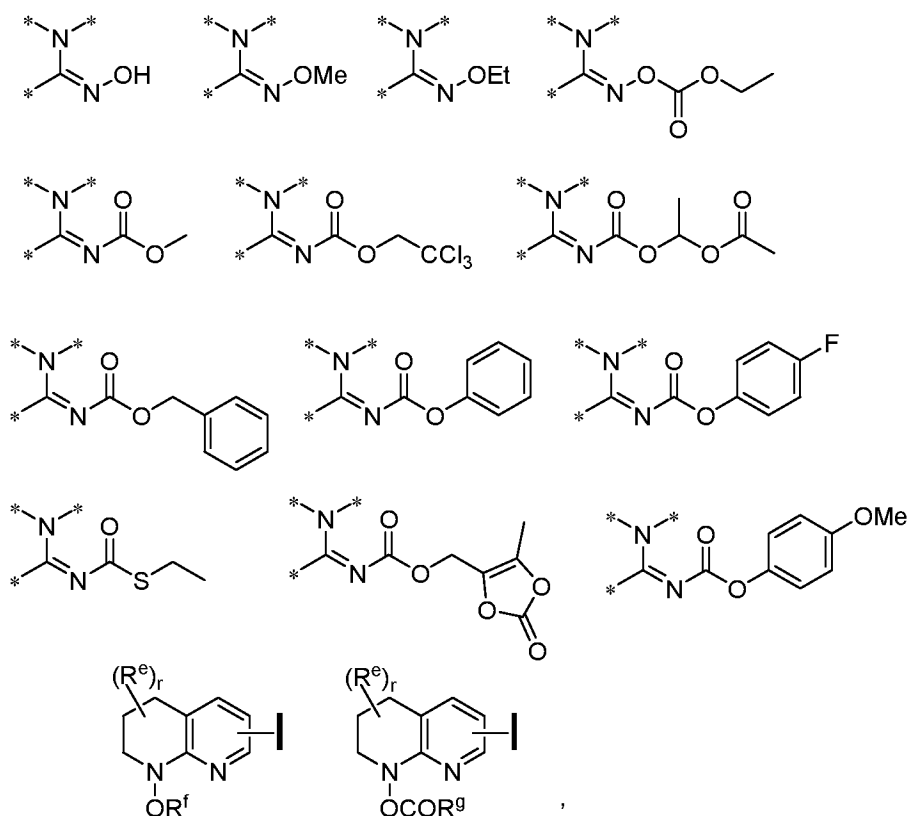
Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут содержать пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет превращено *in vivo* с получением биологически активного средства, представляет собой пролекарство в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Используемый в настоящем описании термин «пролекарство» охватывает и пролекарства на основе остатка карбоновой кислоты, т. е., «сложноэфирные пролекарства», и пролекарства на основе фрагмент-миметика аргинина, т. е., «пролекарства миметиков аргинина». Такие пролекарства предпочтительно вводили перорально, поскольку гидролиз во многих случаях возникает преимущественно под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, если сложный эфир *per se* является активным или в тех случаях, где гидролиз проходит в крови.

Соединения по настоящему изобретению содержат карбоксигруппу, которая может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, т. е., «сложноэфирных пролекарств», которые были гидролизваны в организме с получением соединений по настоящему изобретению *per se*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению

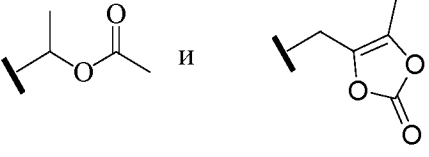
включают в себя C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C_{1-6} алканоилокси- C_{1-6} алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C_1 - C_6 алкоксикарбонилокси- C_1 - C_6 алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил), и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в областях пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены традиционными способами, известными из области техники. «Сложноэфирные пролекарства» могут быть образованы путем осуществления взаимодействия фрагмента карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению или с алкилом, или с ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом с использованием процедур, известных специалистам в настоящей области техники. Примеры таких сложноэфирных пролекарств включают в себя:



Соединения по настоящему изобретению содержат фрагмент-миметик аргинина, который может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат в качестве пролекарств, т. е., «пролекарства миметиков аргинина», что были гидролизваны в организме с получением соединений по настоящему изобретению *per se*. Иллюстративные примеры пролекарств миметиков аргинина включают в себя:



где одна из звездочек в каждом фрагменте-миметике аргинина представляет собой точку присоединения исходной молекулы, а другие две звездочки представляют собой водород; $R^f = \text{H, Me, Et, COOEt}$; $R^g = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CCl}_3, \text{фенил, 4-фторфенил, 4-метоксифенил,}$

бензил, ; R^e представляет собой OH, C_{1-4} алкил, галоген, галогеналкил или C_{1-4} циклоалкил; и r представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3.

Более того, различные формы пролекарств хорошо известны из области техники. Для примеров таких производных пролекарств см.:

Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

Bundgaard, H., Chapter 5, «Design and Application of Prodrugs», Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); и

Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984).

Получение пролекарств хорошо известно из области техники и описано в, например, King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry,

Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA и Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Предусмотрено, что настоящее изобретение включает в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Изотопно меченые соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены традиционными способами, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем изобретении, с применением подходящего изотопно меченого реагента вместо используемого в других случаях не меченого реагента. Такие соединения обладают различными возможными применениями, например, в качестве стандартов и реагентов в определении способности предполагаемого фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами или для изображения соединений по настоящему изобретению связанными с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и включения в состав эффективного терапевтического средства. Является предпочтительным, если соединения по настоящему изобретению не содержат N-галоген, $\text{S(O)}_2\text{H}$ или S(O)H группу.

Термин «сольват» означает физическую связь соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, или органического, или неорганического. Эта физическая связь включает в себя водородное связывание. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в правильном расположении и/или в не упорядоченном расположении. Сольват может содержать или стехиометрическое, или нестехиометрическое количество молекул растворителя. «Сольват» охватывает и жидкую фазу, и отделимые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя без ограничения гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны из области техники.

Используемые в настоящем описании аббревиатуры определены следующим образом: «1 ×» - один раз, «2 ×» - дважды, «3 ×» - трижды, «°C» - градусы Цельсия, «экв.» - эквивалент или эквиваленты, «г» - грамм или граммы, «мг» - миллиграмм или миллиграммы, «л» - литр или литры, «мл» - миллилитр или миллилитры, «мкл» - микролитр

или микролитры, «н» - нормальность, «М» - молярный, «нМ» - наномолярный, «моль» - моль или моли, «ммоль» - миллимоль или миллимоли, «мин» - минута или минуты, «ч» - час или часы, «к. т.» - комнатная температура, «RT» - время удерживания, «атм.» - атмосфер, «фунт/кв. дюйм» - фунт на квадратный дюйм, «конц.» - концентрат, «нас.» или «насыщ.» - насыщенный, «ММ» - молекулярная масса, «т. пл.» - точка плавления, «МС» или «масс. спектр.» - масс-спектрометрия, «ESI» - масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением, «HR» - высокое разрешение, «HRMS» - масс-спектрометрия высокого разрешения, «LCMS» - жидкостная хроматография масс-спектрометрия, «HPLC» - жидкостная хроматография высокого давления, «RP HPLC» - HPLC с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» - тонкослойная хроматография, «ЯМР» - ядерная магнитно-резонансная спектроскопия, « nOe » - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера, « 1H » - протон, « δ » - дельта, «s» - синглет, «d» - дублет, «t» - триплет, «q» - квартет, «m» - мультиплет, «br» - широкий, «Гц» - герц и « α », « β », «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту настоящей области техники.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как показано в следующих реакционных схемах и их описании, а также релевантными процедурами, опубликованными в литературе, которые могут быть использованы специалистом настоящей области техники. Приводимые в качестве примера реагенты и способы для таких реакций представлены далее и в демонстрационных примерах.

Аббревиатуры

В настоящем описании использовали следующие аббревиатуры:

Bn = бензил

t-Bu = третичный бутил

Boc = трет-бутилоксикарбонил

Boc₂O = ди-трет-бутилдикарбонат

Cs₂CO₃ = карбонат цезия

DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCM или CH₂Cl₂ = дихлорметан

DIAD = диизопропил азодикарбоксилат

Перйодинан Десса-Мартина или DMP = 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1*H*)-он

DIPEA или *i*-Pr₂NEt = диизопропилэтиламин

DMAP = 4-диметиламинопиридин

DMF = диметилформамид
Et = этил
Et₃N = триэтиламин
EtOH = этанол
Et₂O = диэтиловый эфир
EtOAc = этилацетат
HOAc или AcOH = уксусной кислоты
K₂CO₃ = карбонат калия
LiCl = хлорид лития
LiOAc = ацетат лития
LiOH = гидроксид лития
Me = метил
MeCN или ACN = ацетонитрил
MeOH = метанол
MgSO₄ = сульфат магния
NaBH₄ = борогидрид натрия
NaOH = гидроксид натрия
NaHCO₃ = бикарбонат натрия
PBU₃ = трибутилфосин
Ph = фенил
Pd/C = палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pd(OAc)₂ = ацетата палладия (II)
Ph₃P = трифенилфосфин
PtO₂ = диоксид платины
TBAF = тетра-н-бутиламмония фторид
TBDMS = трет-бутилдиметилсилил
TMS = триметилсилил
THF = тетрагидрофуран
TFA = трифторуксусной кислоты
мин = минута(ы)
ч или час = час(ы)
л = литр
мл = миллилитр
мкл = микролитр

г = грамм(ы)

мг = миллиграмм(ы)

моль = моли

ммоль = миллимоль(и)

мг-экв. = миллиэквивалент

нас. или насыщ. = насыщенный

водн. = водный

TLC = тонкослойная хроматография

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

LC/MS = высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

MS или Масс-Спекр. = масс-спектрометрия

ЯМР = ядерно-магнитный резонанс

т. пл. = точка плавления

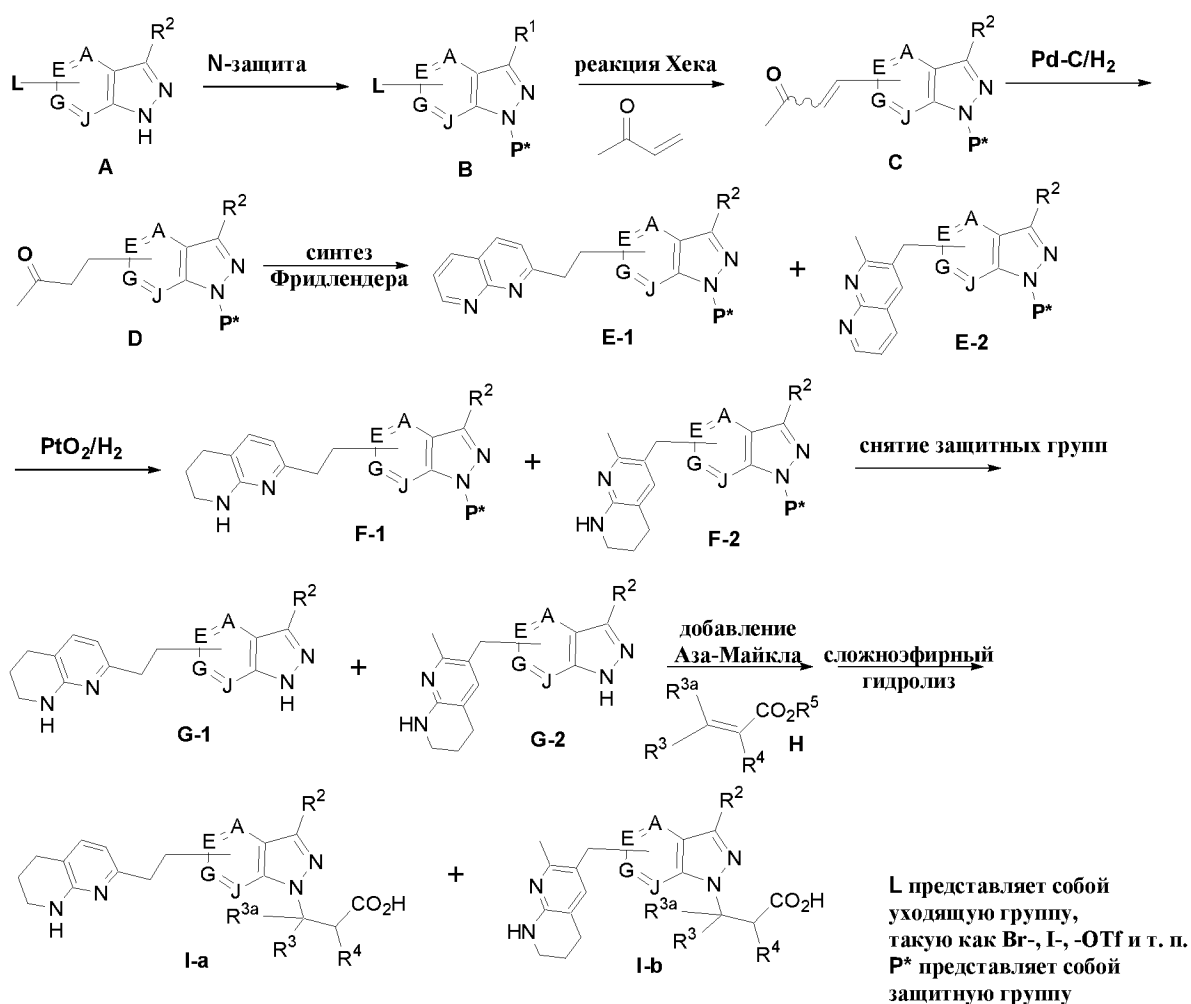
IV. Способы получения

Соединения формулы (I) могут быть получены типичными способами, описанными в следующих схемах и демонстрационных примерах, а также релевантными опубликованными в литературе способами, которые использовались специалистом настоящей области техники. Приводимые в качестве примера реагенты и способы для этих реакций представлены далее и в демонстрационных примерах. Введение и снятие защитных групп в способах ниже может быть проведено способами, обычно известными из области техники (см., например, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Общие способы органического синтеза и преобразования функциональной группы представлены в: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), и в ссылках.

Новые соединения формулы I могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в данном разделе. Реакции проводили в растворителях, подходящих для реагентов и материалов, используемых и подходящих для осуществляемых превращений. Также в описании представленных в настоящем изобретении способов

синтеза является понятным, что все предложенные реакционные условия, включая растворитель, атмосферу реакции, температуру реакции, длительность эксперимента и процедуры для обработки, выбраны, чтобы быть условиями, стандартными для такой реакции, которые должны быть легко признанными специалистом настоящей области техники. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, которые присутствуют на различных частях молекулы, должны совпадать с предложенными реагентами и реакциями. Не все соединения формулы I, которые попадают в представленный класс, могут соответствовать некоторым условиям реакции, которые необходимы в некоторых описанных способах. Такие ограничения в заместителях, которые соответствуют условиям реакции, будут легко очевидны специалисту в области техники и следует использовать альтернативные способы.

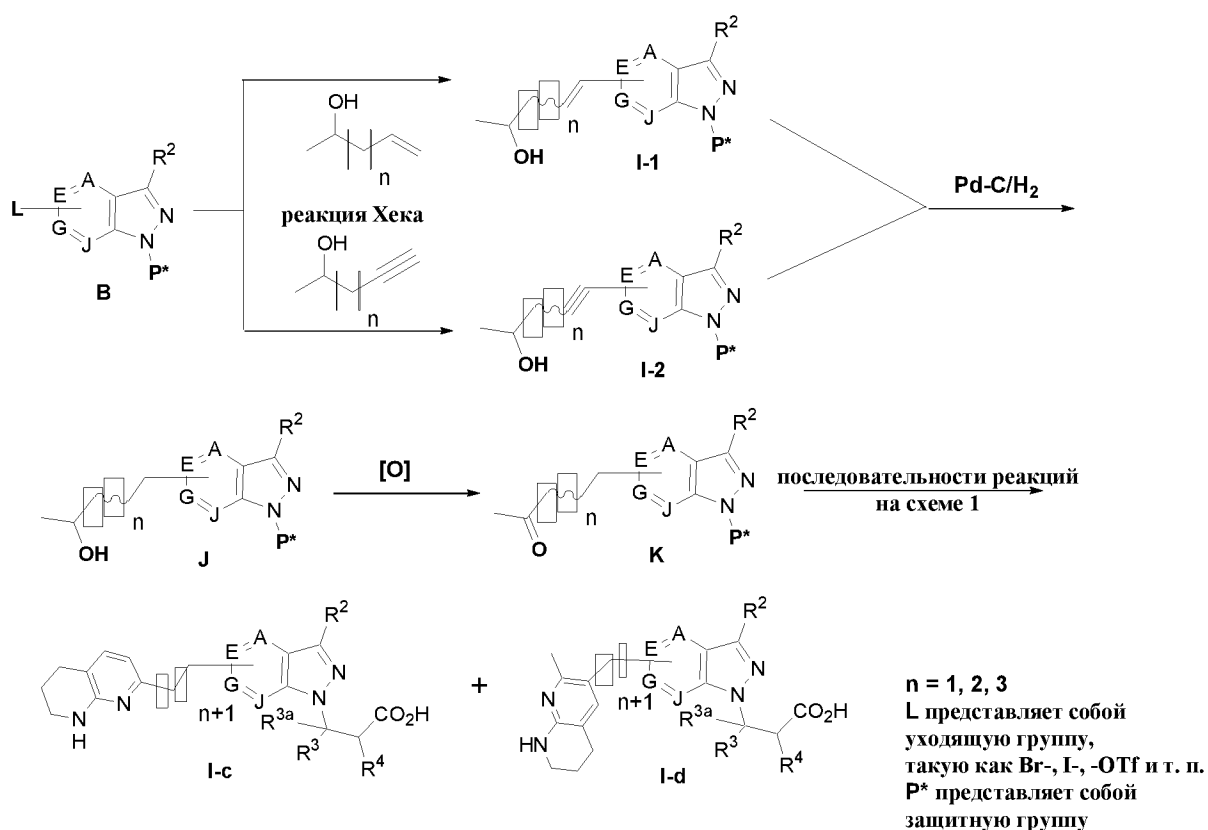
Схема 1



На схеме 1 описано получение соединения формулы I-a и соединения формулы I-b, подгрупп формулы (I). Исходные вещества индазолы **A**, несущие уходящую группу **L** в различных положениях, являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы при помощи уровня техники на основе процедур из литературы. Для обзора

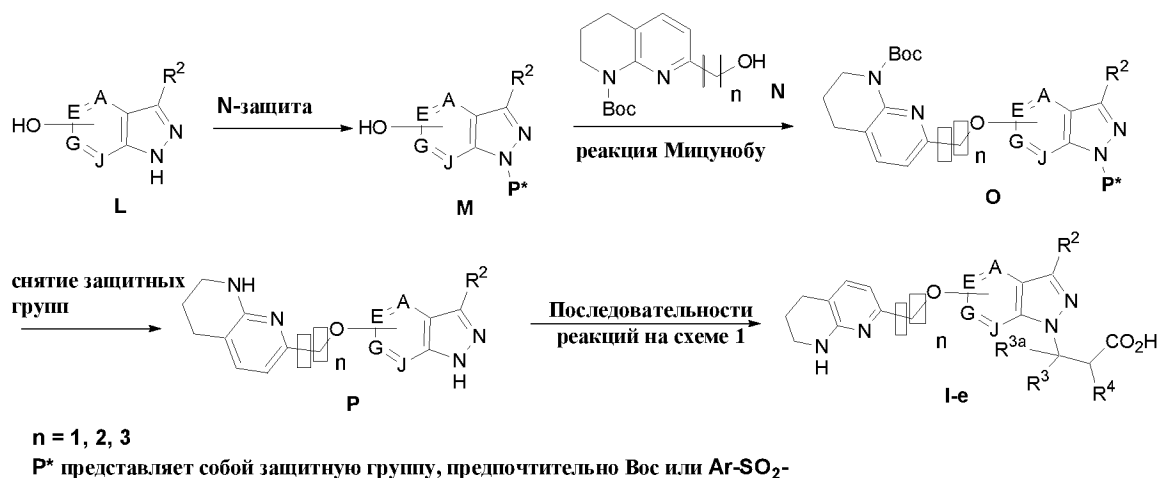
индазольного синтеза см.: a) *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Vol. 12*, **2002**; b) Naděžda Cankařová, Jan Hlaváč, and Viktor Krchňák *Org. Prep. and Proc. Int.*, **2010**, *42*, 433–465. Подходящая защитная группа P^* (такая как Boc-, Ar-SO₂-, MeOCH₂CH₂-, -SEM (2-триметилсилилэтоксиметил) и т. п.) может быть введена в один из атомов азота индазола с получением промежуточного соединения **B**. На схеме 1 P^* группа показана в 1*H*-положении в качестве примера. Специалистам настоящей области техники будет понятно, что в течение стадии N-защиты P^* группа может быть введена селективно или неселективно при любом N1 или N2 5-членного кольца, и это не является важным, поскольку эта защитная группа была удалена на более поздней стадии. Реакцией Хека между соединением **B** и метилвинилкетон (MVK) при Pd(OAc)₂-катализируемых условиях при повышенной температуре получали промежуточное соединение **C**, которое может быть гидрировано в присутствии Pd-C до промежуточного соединения **D**. Реакция Фридлендера между промежуточным соединением **D** и 2-аминоникотинальдегидом может быть катализована пирролидином или пролином с получением промежуточного соединения **E-1** как основного продукта и **E-2** как побочного продукта. Гидрированием соединений **E-1** и **E-2** в присутствии катализатора Адамса (PtO₂) могут быть получены соответствующие тетрагидронафтиридины **F-1** и **F-2**, где защитная группа P^* может быть удалена с получением соединений **G-1** и **G-2**. Сообщалось, что индазолы могут подвергаться присоединению Аза-Майкла к 2-пропенамиду, α,β -ненасыщенному кетону или алкилакрилату (для ссылки см.: a) Han, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2845-2849; b) Yang, J. et al. *Synthesis* **2016**, *48*, 1139-1146; c) An, Y.-L. et al. *Synthesis*, **2015**, *47*, 1581-1592). Тем не менее, не было задокументировано отчетов о β -замещенном α,β -ненасыщенном сложном эфире. В настоящем описании сообщалось, что полностью обработанные индазольные промежуточные соединения, такие как **G-1** и **G-2**, могут взаимодействовать с различными акцепторами присоединения Майкла, такими как промежуточное соединение **H** (где R³ и R^{3a} могут быть H или арилом или алкилом, R⁴ может быть алкилом или N(Boc)₂). Типичное условие реакции для такого присоединения Аза-Майкла опосредовано основанием (таким как DBU, K₂CO₃, Cs₂CO₃ и т. п.) или кислотой Льюиса (такой как BF₃ эфират). После сложноэфирного гидролиза соединение формулы I-a и I-b может быть получено после очистки методом препаративной HPLC или очистки методом хроматографии с обращенной фазой.

Схема 2



На схеме 2 подробно описано получение соединения формулы I-c и соединения формулы I-d, подгрупп формулы I. При условии реакции Хека промежуточное соединение **B** может взаимодействовать с соответствующим конечным алкеном или алкином с образованием промежуточного соединения **I-1** и **I-2**. После гидрирования вторичный спирт **J** может быть окислен до метилкетона **K**. Превращение соединения **K** в соединение формулы I-c и I-d может быть достигнуто следующими последовательностями реакций на схеме 1.

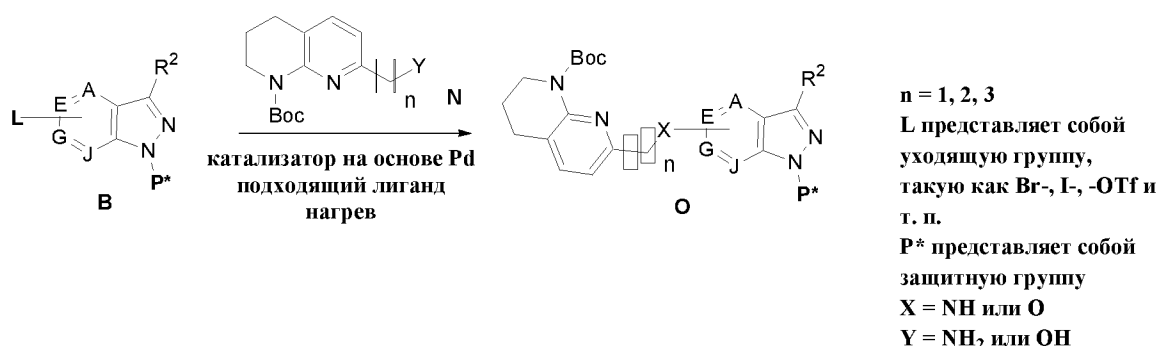
Схема 3



На схеме 3 описано получение соединения формулы I-e, подгруппы формулы I. Исходные гидросинесущие индазолы **L** являются или коммерчески доступными, или

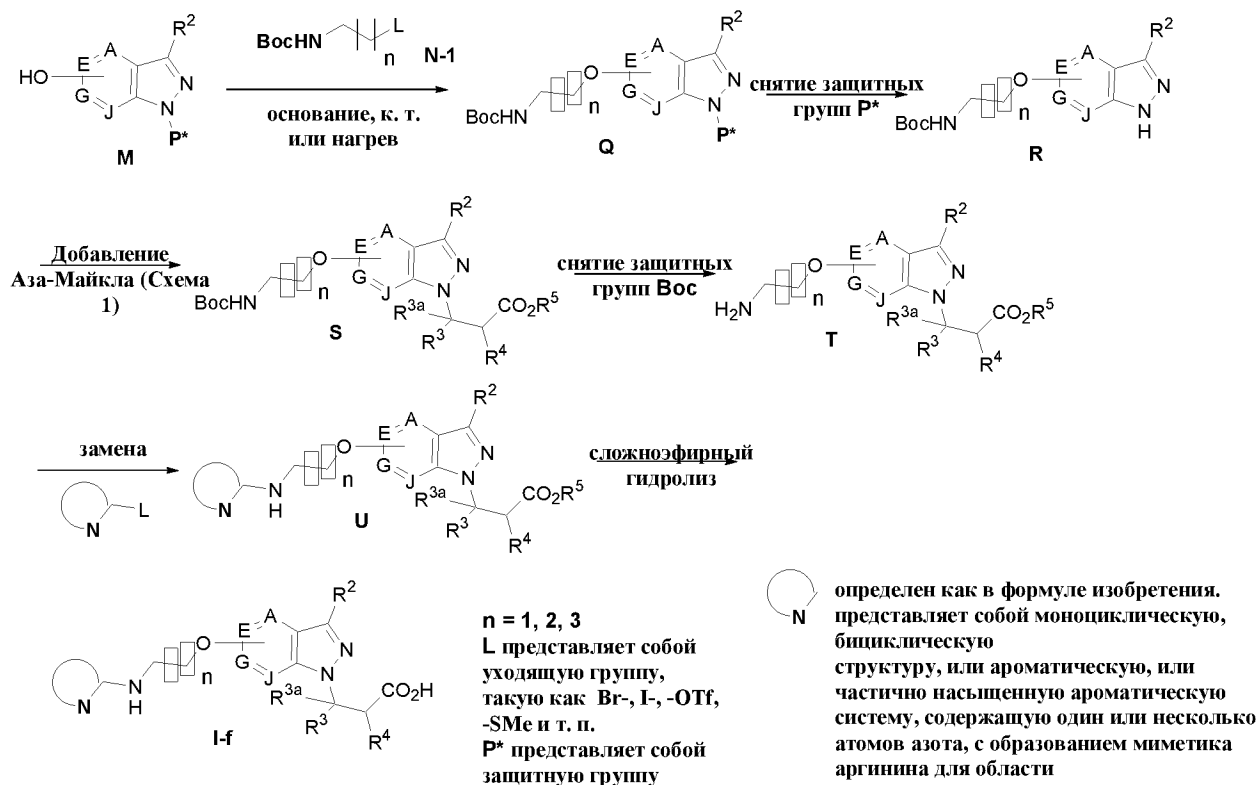
могут быть получены индазольным синтезом на основе методик из литературы. Соединение **L** может быть превращено в соединение **M** при помощи защитной группы (введение подходящей защитной группы, такой как Boc- или ArSO₂-). 3,4-Дигидро-1,8-нафтиридиновые спирты **N** являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы на основе методик из литературы. Реакцией Мицунобу между соединениями **M** и **N** может быть получено соединение **O**, что может быть дополнительно превращено в соединение **P** отщеплением защитной группы. Ключевое промежуточное соединение **P** затем может быть превращено в соединение формулы I-e последовательностью реакций, показанных на схеме 1.

Схема 4



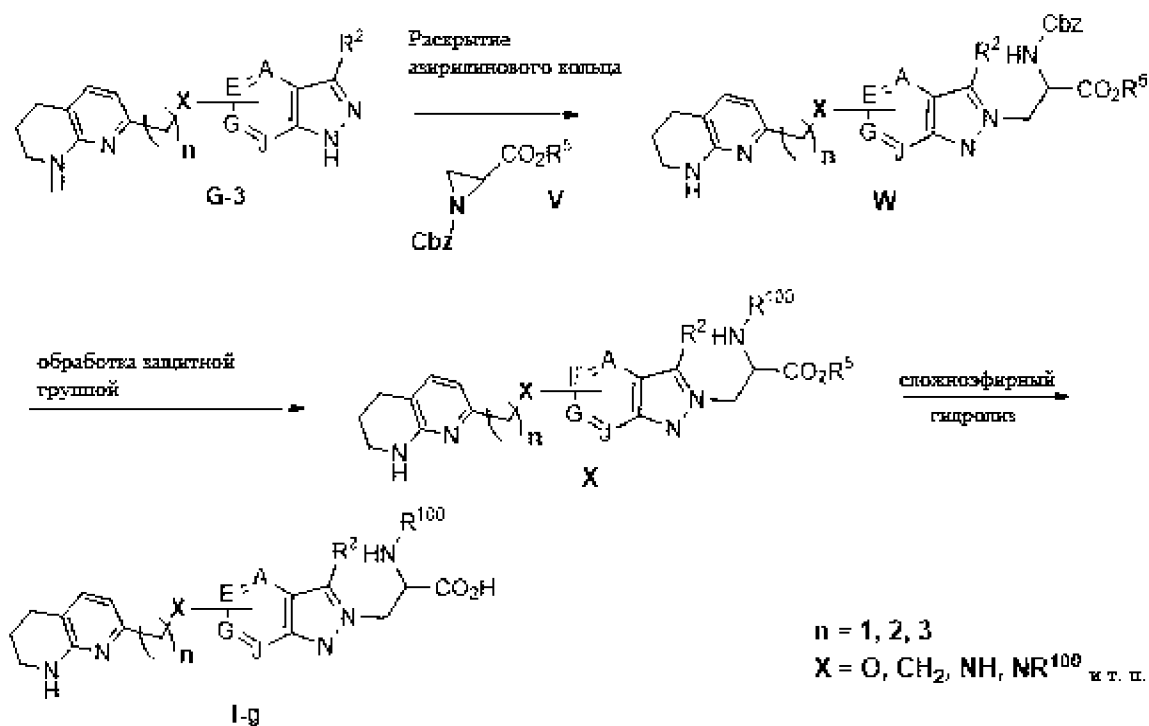
На схеме 4 описан альтернативный путь для синтеза промежуточного соединения **O**. Реакция между соединениями **B** и **N** может быть катализирована Pd, Cu, Ni катализаторами и подходящими лигандами при повышенной температуре. Для обзора *O*-арилирования, см.: Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Topics in Current Chemistry* **2002**, 219 (Cross-Coupling Reactions), 131-209.

Схема 5



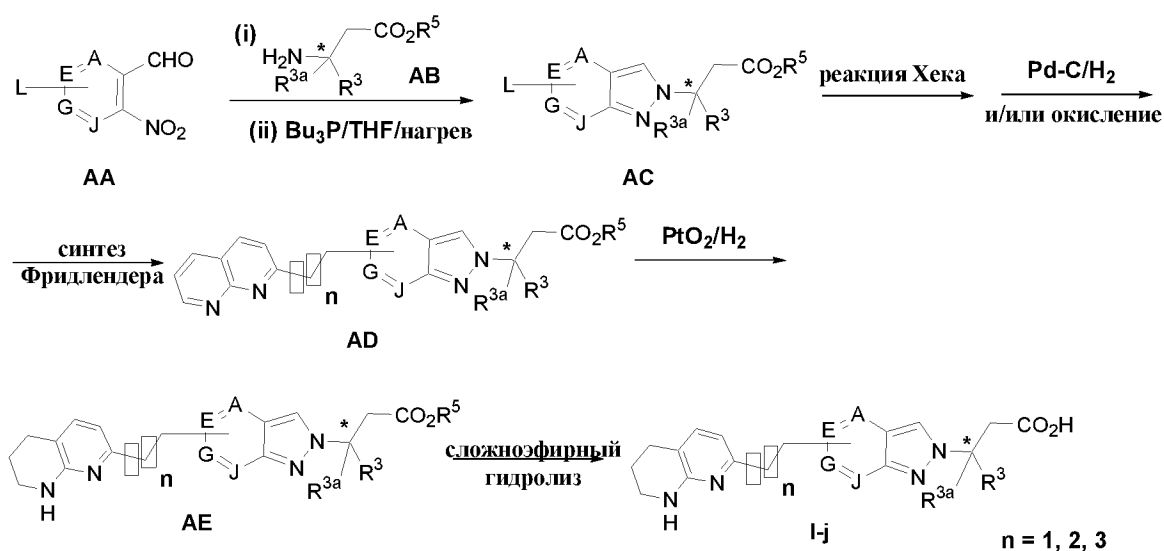
На схеме 5 описано получение соединения формулы I-f, подгруппы формулы I. Реакция замещения соединения **M** с промежуточным соединением **N-1** может быть проведена в подходящем растворителе в присутствии основания, такого как K_2CO_3 или Cs_2CO_3 , при комнатной температуре или повышенной температуре с получением соединения **Q**. После селективного снятия защитных групп P^* промежуточное соединение **R** может подвергаться реакции Аза-Майкла с различными акцепторами (см. схему 1) с образованием соединения **S**. Вос-защитная группа соединения **S** может быть удалена при кислотных условиях (например, TFA или HCl в диоксане) с получением соединения **T**, что взаимодействует с различными моно- или бициклическими ароматическими или частично ароматическими кольцевыми системами, несущими уходящую группу L , с образованием промежуточного соединения **U**. После сложноэфирного гидролиза при водном основном условии может быть получено соединение формулы I-f.

Схема 6



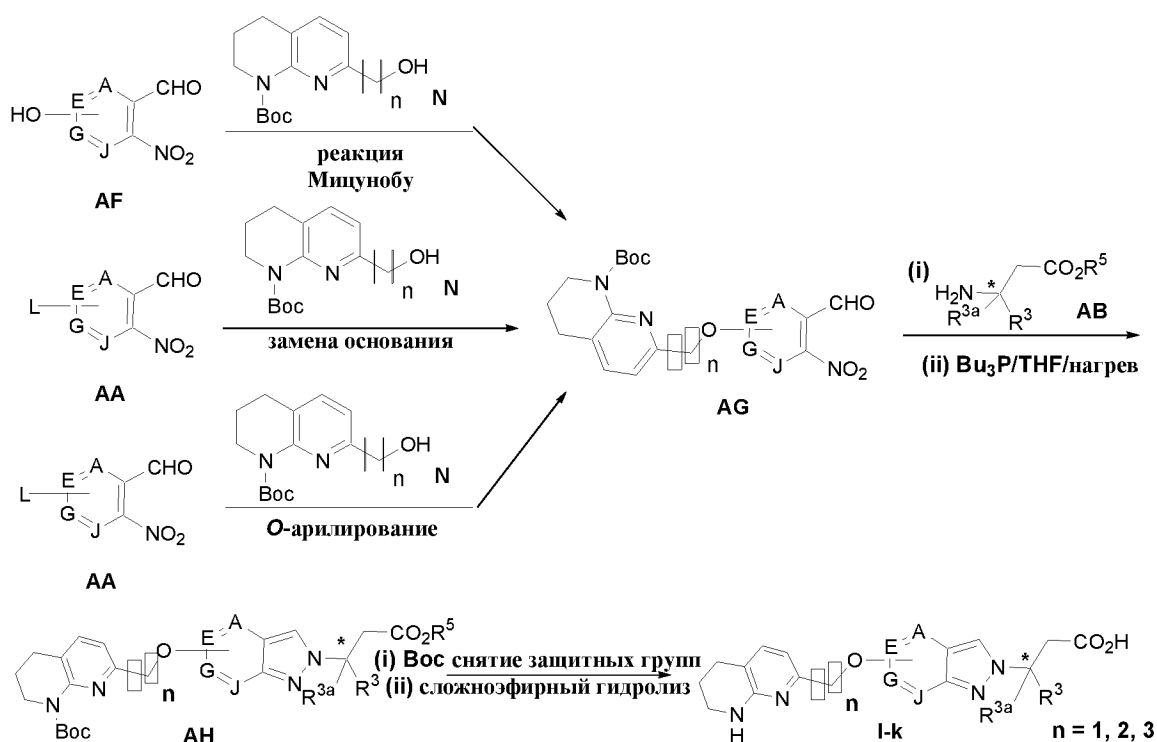
На схеме 6 описано получение соединения формулы I-g, подгруппы формулы I. Ключевое промежуточное соединение **G-3** может быть промежуточным соединением **G-1** (из схемы 1) или любым подобным промежуточным соединением из схемы 2 - схемы 4. Реакция раскрытия азиридинового кольца между соединениями **G-3** и **V** может быть выполнена селективно в присутствии кислоты Льюиса, такой как TFA, при повышенной температуре с получением 2*H*-индазола **W** как основного продукта. Соединение **W** затем может быть превращено в промежуточное соединение **X** ($R^{100} = H$), которое может быть далее превращено в соединение **X**, несущее другие R^{100} группы (такие как $R^{100} = R^{101}SO_2-$, $R^{101}C(O)-$, и т. п.; где R^{101} может быть необязательно замещенным алкилом, арилом или арилалкилом). После гидролиза в присутствии основания может быть получено соединение формулы I-g.

Схема 7



На схеме 7 описано получение соединения формулы I-j, подгруппы формулы I. 2-Нитробензальдегидные аналоги **AA** являются коммерчески доступными или могут быть синтезированы с применением методик из литературы. Промежуточное соединение **AB** (или хиральное, или рацемическое) может быть получено из коммерческих источников или из синтеза на основе методик из литературы. Соединение **AA** может взаимодействовать с соединением **AB** при условиях нагревания с образованием имина, который может быть восстановлен при помощи Bu_3P одной реакцией с получением продукта 2*H*-индазола **AC** с закрытым кольцом. Соединение **AC** может быть превращено в соединение формулы I-j на основе последовательности, аналогичной описанной в схеме 1.

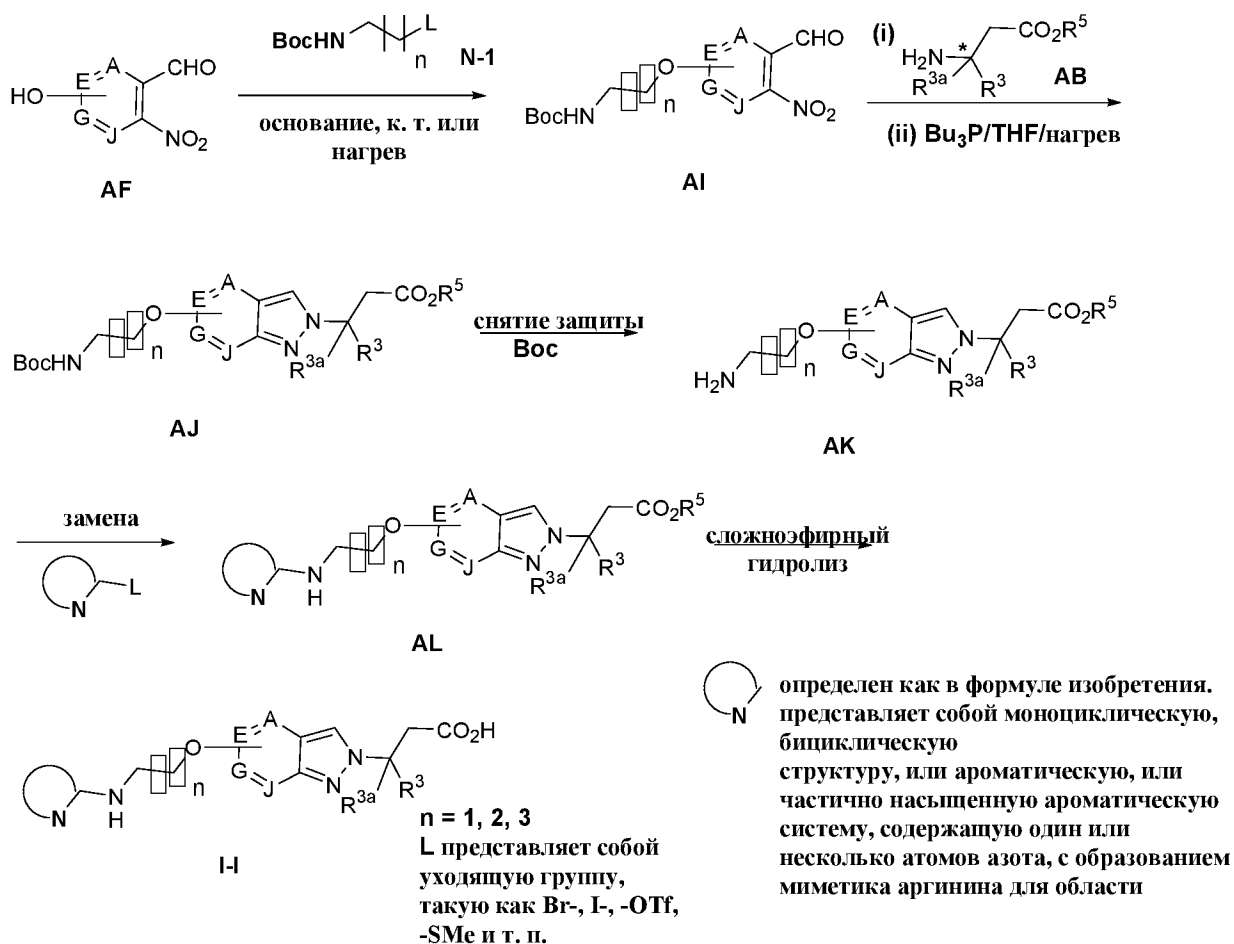
Схема 8



На схеме 8 описано получение соединения формулы I-k, подгруппы формулы I.

Существует три разных способа получения промежуточного соединения **AG**. Способ 1 представляет собой реакцию Мицунобу между соединениями **AF** и **N**; способ 2 включает в себя опосредованную основанием реакцию замены SNA2 между гидроксигруппой соединения **N** и уходящей группой **L** в соединении **AA**; способ 3 представляет собой типичное *O*-арилрование, где гидроксигруппа соединения **N** взаимодействует с соединением **AA** в присутствии катализатора на основе Pd и подходящего лиганда. Реакция закрытия кольца между соединениями **AB** и **AG** может проходить, как описано на схеме 7 с получением соединения **АН**. После Вос снятия защитных групп и сложноэфирного гидролиза может быть получено соединение формулы I-k.

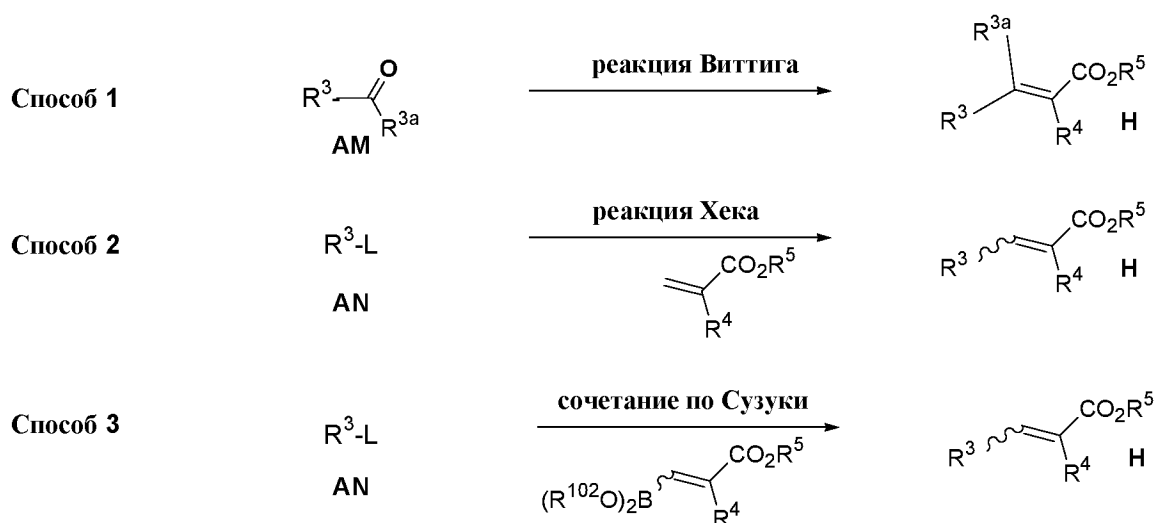
Схема 9



На схеме 9 описано получение соединения формулы I-l, подгруппы формулы I. Промежуточное соединение **AF** может взаимодействовать с соединением **N-1** при основном условии с образованием соединения **AI**, которое может быть последовательно циклизировано с соединением **AB** с образованием соединения **AJ**, как описано на схеме 7. Вос защитная группа может быть удалена при кислотных условиях (TFA или HCl в диоксане) с получением соединения **AK**. Превращение соединения **AK** в соединение формулы I-l может проходить на основе последовательности, похожей на

последовательность, показанную на схеме 5.

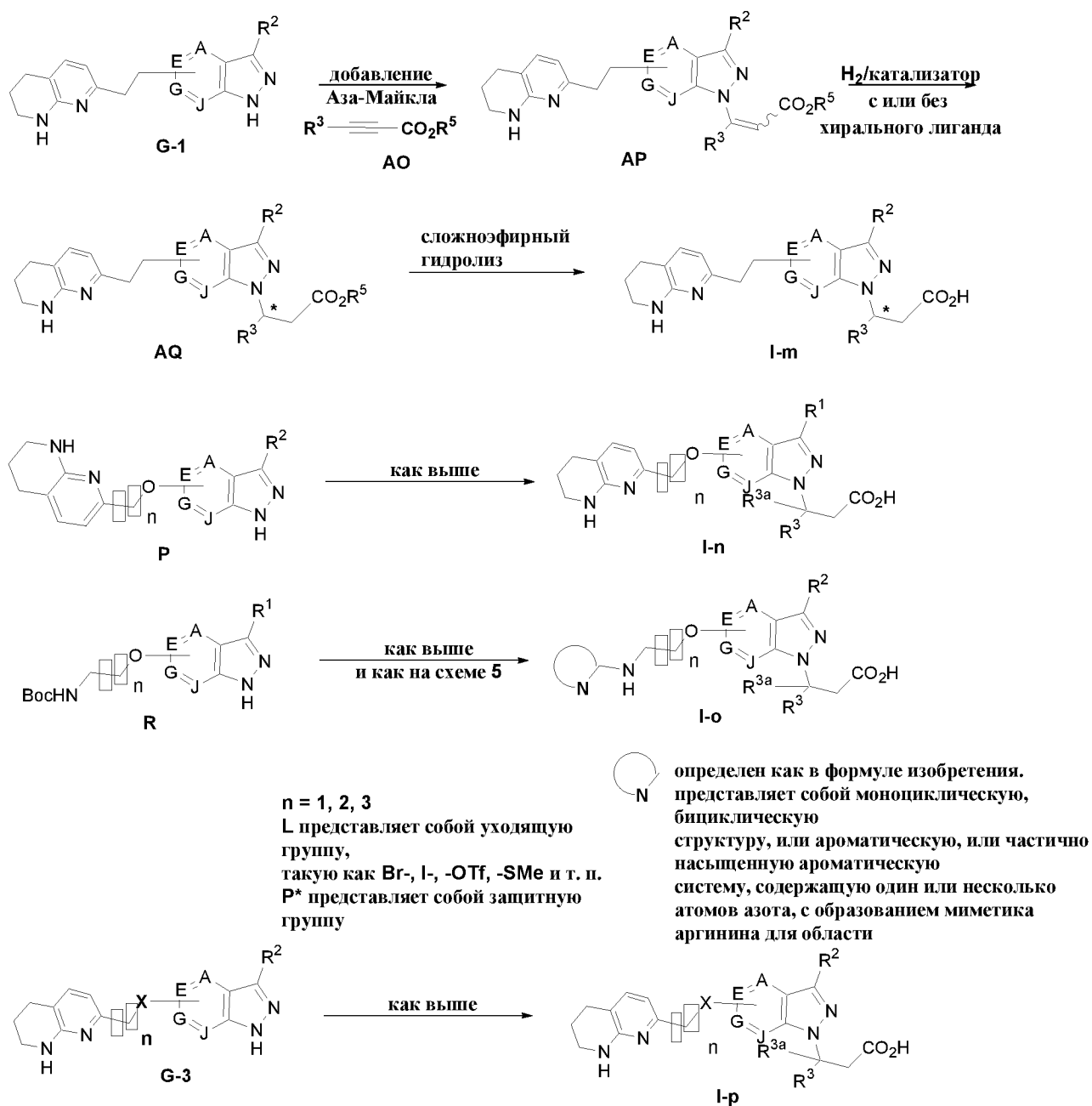
Схема 10



L представляет собой уходящую группу, такую как Br, I, Cl, OTf, и т. п.
R¹⁰² представляет собой H, алкил, арил или ариалкил.

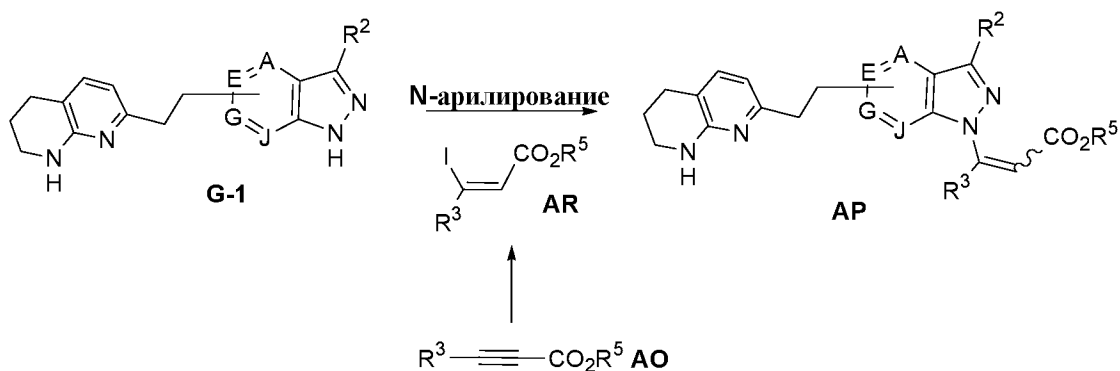
На схеме 10 описан синтез промежуточного соединения **H**, которое использовали в вышеуказанных схемах синтеза. Например, соответствующий альдегид соединения **AM** может взаимодействовать с подходящим реагентом Виттига с образованием промежуточного соединения **H** (способ 1). Альтернативно, соединение **AN** может взаимодействовать с подходящим олефином при условиях реакции Хека (способ 2) или условиях реакции сочетания по Сузуки (способ 3) с получением промежуточного соединения **H**. Для способа 2 и 3 **R³** представляет собой типично арил или гетероарил, а не алкил (малораспространенный). Тем не менее, способ 1 может быть использован, если **R³** или **R^{3a}** представляет собой или алкил, или арил, или гетероарил.

Схема 11



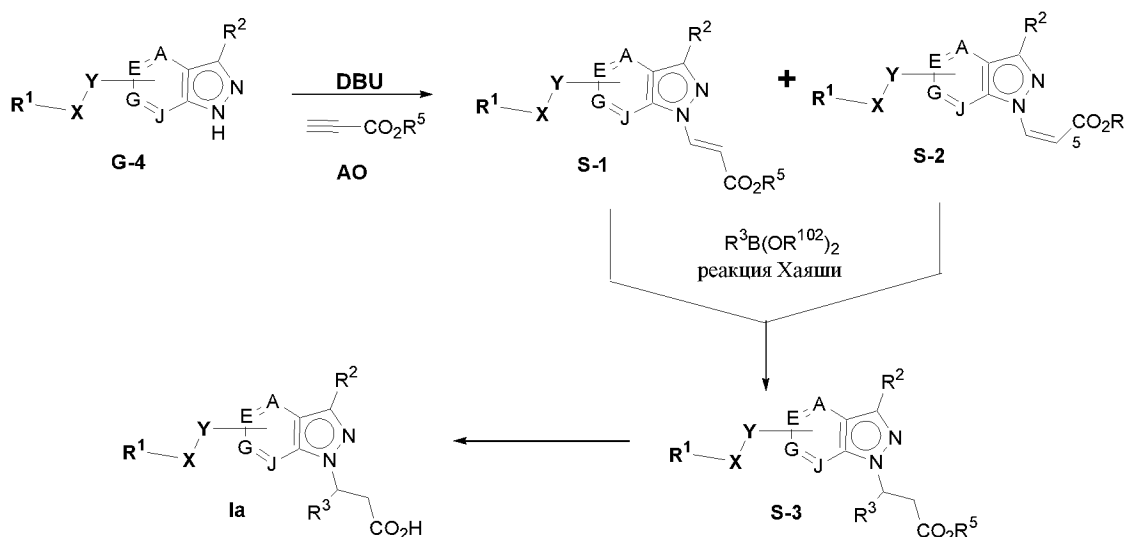
На схеме 11 описано получение соединения формулы I-m, I-n, I-o и I-p, подгруппы формулы I. Промежуточное соединение **G-1** (из схемы 5) может взаимодействовать с алкинильным сложным эфиром **АО** (коммерчески доступным или может быть синтезирован на основе методик из литературы) с образованием аддукта добавления Майкла **AP**. После гидрирования соединения **AP** под воздействием Pd катализатора (с или без хирального лиганда) промежуточное соединение **AQ** может быть получено в хиральной или рацемической форме. Сложноэфирным гидролизом соединения **AQ** может быть получено соединение формулы I-m. Подобным образом, промежуточные соединения **P**, **R**, **G-3** могут подвергаться вышеуказанной последовательности с получением соединения формулы I-n, I-o и I-p, соответственно.

Схема 12



Альтернативно, промежуточное соединение **AP** может быть получено с применением способа N-арилрования, подробно описанного на схеме 12. Таким образом, алкинильный сложный эфир **AO** может быть превращен в соединение **AR** обработкой NaI в уксусной кислоте. Взаимодействие между соединениями **G-1** и **AR** может быть достигнуто с применением стандартных реакционных условий Бухвальда N-арилрования (см.: *PNAS*, **2004**, *101*, 5821–5823).

Схема 13



На схеме 13 описано получение соединения **Ia** с применением альтернативного пути. Промежуточное соединение **G-4** (см. выше схемы для получения) может подвергаться добавлению Аза-Майкла с алкилпропиолятом **AO** с образованием *транс*-аддукта **S-1** (основного) и *цис*-аддукта **S-2**. Rh(I)-опосредованной реакцией Хаяши соединения **S-1** или соединения **S-2** или смеси с $\text{R}^3\text{B(OR}^{102}\text{)}_2$ может быть получено соединение **S-3**, который может быть далее превращен в соединение формулы **Ia** после сложноэфирного гидролиза.

V. Примеры

Следующие примеры предложены в качестве иллюстративных, в виде частичного объема и конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и не

предусмотрены для ограничения объема настоящего изобретения. Аббревиатуры и химические символы обладают своими обычными и привычными значениями, если не отмечено иное. Если не указано иное, описанные в настоящем изобретении соединения получали, выделяли и характеризовали с применением схем и других способов, раскрытых в настоящем изобретении, или они могут быть получены с их применением.

В случае необходимости реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовали химически чистые или чистые для HPLC растворители. Если не отмечено иное, все коммерчески полученные реагенты использовали при получении.

HPLC/MS и препаративные/аналитические HPLC способы, используемые при характеристике или очистке примеров

Спектры ЯМР (ядерно-магнитный резонанс) обычно регистрировали на приборах Bruker или JEOL 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги сообщали в ppm относительно тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные ^1H ЯМР обычно сообщали следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s = синглет, br s = уширенный синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = видимый), константы связи (Гц) и интеграция.

Термин HPLC относится к прибору высокоэффективной жидкостной хроматографии Shimadzu с одним из следующих способов:

HPLC-1: Sunfire C18 колонка (4,6 × 150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH₃CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN: воде (95:5)

TFA буфер pH = 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм, 220 нм.

HPLC-2: XBridge Phenyl (4,6 × 150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем выдерживание в течение 3 мин при 100% В.

Подвижная фаза А: 0,05% TFA в воде:CH₃CN (95:5)

Подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN: воде (95:5)

TFA буфер pH = 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254 нм, 220 нм.

HPLC-3: Chiralpak AD-H, $4,6 \times 250$ мм, 5 мкм.

Подвижная фаза: 30% EtOH-гептан (1:1) / 70% CO₂

Скорость потока: = 40 мл/мин, 100 бар, 35°C; длина волны: 220 нм

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc;

Подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc;

Температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.

HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, частицы размером 1,7 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 0,1% TFA;

Подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 0,1% TFA;

Температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; определение: UV при 220 нм.



Промежуточный продукт **1A** может быть синтезирован с использованием трех различных способов: реакции Хека, реакции Виттига или реакции сочетания по Судузки. Последующие методики служат в качестве примеров для всех акрилатов, синтезированных и использованных в настоящей заявке.

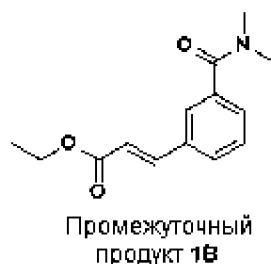
Способ 1. К раствору 6-метоксиникотинальдегида (3 г, 21,88 ммоль) в THF (45 мл) добавляли 15 г молекулярных сит 4Å, а затем этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (5,25 мл, 26,3 ммоль) и LiOH (0,629 г, 26,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и удаляли летучие вещества в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали 10% NaHCO₃ (водный, 12 мл) а затем соевым раствором (12 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (220 г силикагеля, 0-20% гексана в этилацетате) с получением Промежуточного продукта **1A** (4,5 г, 21,72 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,27 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS (ES):

m/z 208,1 $[M+H]^+$.

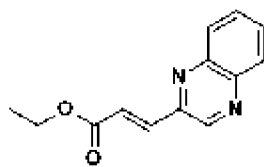
Способ 2. Раствор 5-бром-2-метоксипиридина (1,03 мл, 7,98 ммоль), этилакрилата (3,0 мл, 27,9 ммоль), Et_3N (3,0 мл, 21,54 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,202 г, 0,899 ммоль) и три-*орто*-толилфосфина (0,404 г, 1,327 ммоль) в ACN (2,0 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Добавляли толуол (1,5 мл), и снова концентрировали смесь в условиях пониженного давления. Добавляли эфир (10 мл), и фильтровали смесь через слой силикагеля, элюируя эфиром. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом флэш-хроматографии (80 г силикагеля, 0-100% гексанов в этилацетате) с получением Промежуточного продукта **1A** (1,59 г, 7,67 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества.

Способ 3. К дегазированному раствору 5-бром-2-метоксипиридина (2 г, 10,64 ммоль), (*E*)-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)акрилата (2,405 г, 10,64 ммоль) и K_2CO_3 (4,41 г, 31,9 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,492 г, 0,425 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в герметизированном флаконе при 100°C в течение ночи. После охлаждения до к.т., смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (80 г силикагеля, 0-100% гексана в этилацетате) с получением Промежуточного продукта **1A** (662 мг, 3,19 ммоль, выход 30%) в виде желтого твердого вещества.

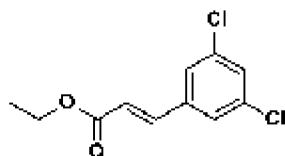
Следующие Промежуточные продукты могут быть синтезированы с использованием одного из способов, представленных выше, или представленных в литературе методик, известных специалисту в данной области техники.



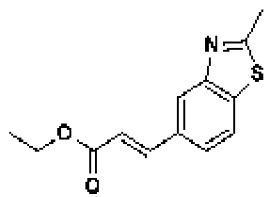
Промежуточный продукт **1B**: 1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70 (дт, $J = 16,0$, 0,5 Гц, 1H), 7,62 - 7,54 (м, 2H), 7,50 - 7,38 (м, 2H), 6,48 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,15 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 248,2 $[M+H]^+$.

Промежуточный
продукт **1C**

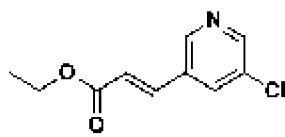
Промежуточный продукт **1C**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,94 (с, 1H), 8,08 - 7,99 (м, 2H), 7,83 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 7,73 (тд, $J = 6,3, 5,8, 3,3$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 4,26 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 229,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточный
продукт **1D**

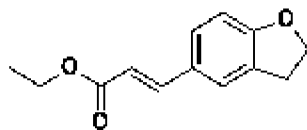
Промежуточный продукт **1D**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,64 - 7,51 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 3H), 6,46 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 245,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточный
продукт **1E**

Промежуточный продукт **1E**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,10 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,89 - 7,80 (м, 2H), 7,56 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 248,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

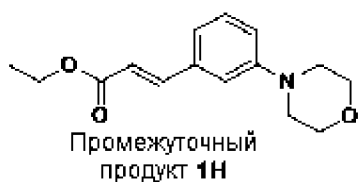
Промежуточный
продукт **1F**

Промежуточный продукт **1F**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,61 (дд, $J = 19,0, 2,0$ Гц, 2H), 7,84 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 211,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточный
продукт **1G**

Промежуточный продукт **1G**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,66 (д, $J = 16,0$ Гц,

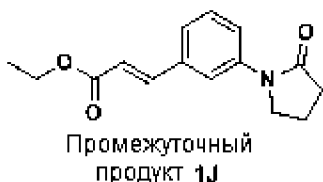
1H), 7,43 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,6, 1,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,30 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,65 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,25 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 219,1 [M+H]⁺.



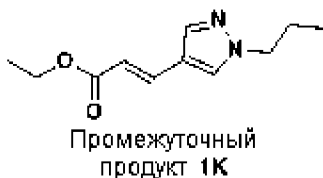
Промежуточный продукт **1H**: ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,68 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,08 (дт, J = 7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 8,1, 2,5 Гц, 1H), 6,44 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,29 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,93 - 3,82 (м, 4H), 3,25 - 3,13 (м, 4H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 262,0 [M+H]⁺.



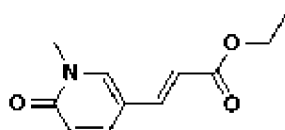
Промежуточный продукт **1I**: ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,73 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 7,56 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,51 - 7,39 (м, 3H), 7,13 (т, J = 2,2 Гц, 2H), 6,51 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 6,40 (т, J = 2,1 Гц, 2H), 4,31 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,38 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 242,1 [M+H]⁺.



Промежуточный продукт **1J**: ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,82 (т, J = 2,0 Гц, 1H), 7,74 - 7,66 (м, 2H), 7,41 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (дт, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,29 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,91 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,66 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 2,28 - 2,14 (м, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 260,1 [M+H]⁺.

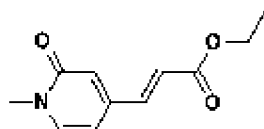


Промежуточный продукт **1K**: ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,72 (с, 1H), 7,62 - 7,54 (м, 2H), 6,18 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,25 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,10 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,92 (гекс, J = 7,3 Гц, 2H), 1,34 (т, J = 7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J = 7,4 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 209,2 [M+H]⁺.



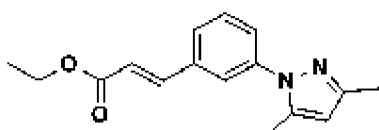
Промежуточный
продукт **1L**

Промежуточный продукт **1L**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61 (дд, $J = 9,6, 2,5$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,17 (д, $J = 15,8$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



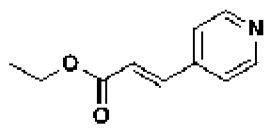
Промежуточный
продукт **1M**

Промежуточный продукт **1M**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,44 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 6,31 (дд, $J = 7,1, 2,0$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,57 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



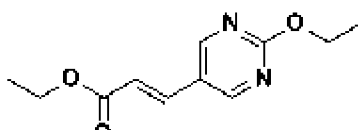
Промежуточный
продукт **1N**

Промежуточный продукт **1N**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,72 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,54 - 7,44 (м, 3H), 6,50 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 4,29 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 271,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный
продукт **1O**

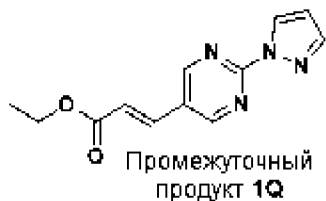
Промежуточный продукт **1O**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,71 - 8,65 (м, 2H), 7,62 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (м, 2H), 6,62 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,32 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 178,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



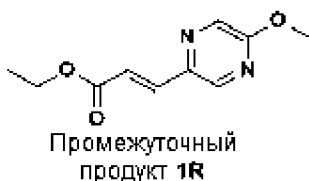
Промежуточный
продукт **1P**

Промежуточный продукт **1P**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,68 (с, 2H), 7,59 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,50 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H),

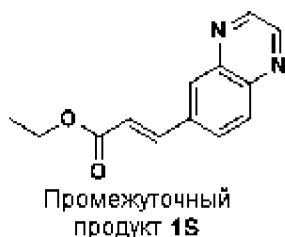
1,47 (т, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 223,2 $[M+H]^+$.



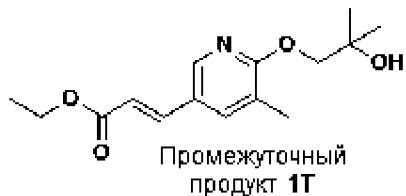
Промежуточный продукт **1Q**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,90 (с, 2H), 8,63 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,56 (дд, $J = 2,7, 1,6$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 245,1 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1R**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,26 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,03 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 209,1 $[M+H]^+$.



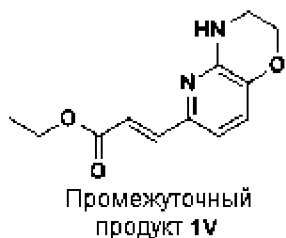
Промежуточный продукт **1S**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,90 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,88 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 8,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,34 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 229,2 $[M+H]^+$.



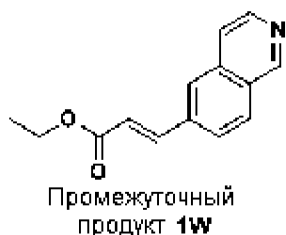
Промежуточный продукт **1T**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,53 (дд, $J = 2,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,47 - 7,37 (м, 2H), 6,19 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 2,22 (д, $J = 1,2$ Гц, 3H), 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H), 1,30 (с, 6H). LCMS (ES): m/z 280,2 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1U**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,07 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 16,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J = 10,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,34 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,09 (с, 3H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 226,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1V**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,49 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 4,33 - 4,20 (м, 5H), 3,59 (тд, $J = 4,5, 2,3$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 235,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1W**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,28 (с, 1H), 8,60 (д, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J = 8,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 228,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



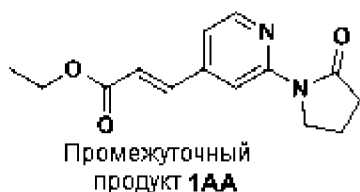
Промежуточный продукт **1X**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,69 (с, 2H), 7,60 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,08 (с, 3H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 209,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1Y**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,86 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,78 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,32 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,21 (с, 3H), 1,38 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 209,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1Z**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,19 (дд, J = 4,2, 2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,1, 4,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,33 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,31 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 229,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AA**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,60 - 8,56 (м, 1H), 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,65 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 5,3, 1,5 Гц, 1H), 6,64 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,30 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 4,18 - 4,08 (м, 2H), 2,71 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 2,23 - 2,10 (м, 2H), 1,37 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 261,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

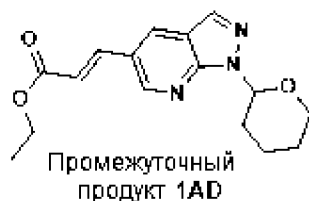


Промежуточный продукт **1AB**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,38 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 9,01 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,57 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,36 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 230,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

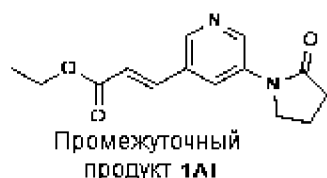


Промежуточный продукт **1AC**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,82 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,22 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H),

4,31 - 4,20 (м, 4H), 3,63 (тд, $J = 4,6, 2,2$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 235,2 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1AD**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,75 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,14 (дд, $J = 10,5, 2,6$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,18 - 4,10 (м, 1H), 3,85 (тт, $J = 11,5, 2,5$ Гц, 1H), 2,25 - 2,11 (м, 1H), 2,05 - 1,97 (м, 1H), 1,89 - 1,75 (м, 2H), 1,73 - 1,61 (м, 2H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 302,1 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1AE**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,72 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,31 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,95 (т, $J = 7,1$ Гц, 2H), 2,68 (т, $J = 8,1$ Гц, 2H), 2,32 - 2,21 (м, 2H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 261,2 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1AF**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 7,98 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,53 - 4,47 (м, 2H), 4,34 - 4,23 (м, 4H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 236,0 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1AG**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 9,13 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,99 - 7,90 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 4,35 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 230,2 $[M+H]^+$.



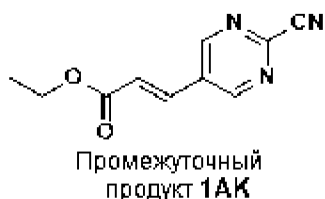
Промежуточный продукт **1AH**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,07 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 8,5, 1,8 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,32 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,38 (тд, J = 7,2, 1,4 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 234,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AI**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,49 (с, 2H), 7,52 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,08 (д, J = 5,1 Гц, 3H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 208,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



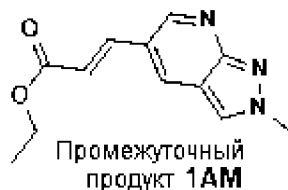
Промежуточный продукт **1AJ**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,50 (с, 2H), 7,52 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 6,33 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,28 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,90 (дд, J = 5,7, 4,0 Гц, 4H), 3,79 (дд, J = 5,7, 4,1 Гц, 4H), 1,36 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 264,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



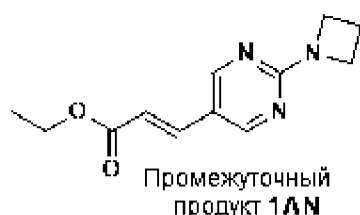
Промежуточный продукт **1AK**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,98 (с, 2H), 7,64 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,34 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 1,39 (т, J = 7,1 Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 204,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AL**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,75 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,32 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,20 (с, 3H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



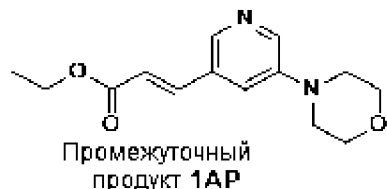
Промежуточный продукт **1AM**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,93 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,35 - 4,30 (м, 2H), 4,30 (с, 3H), 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



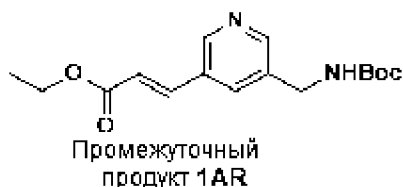
Промежуточный продукт **1AN**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (с, 2H), 7,51 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,31 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,27 (дт, $J = 15,1, 7,3$ Гц, 6H), 2,45 (пент, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 234,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



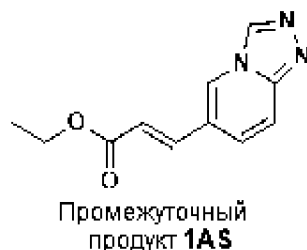
Промежуточный продукт **1AO**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,81 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,08 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 219,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



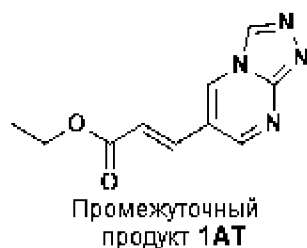
Промежуточный продукт **1AP**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,32 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,98 - 3,84 (м, 4H), 3,28 - 3,20 (м, 4H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 263,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



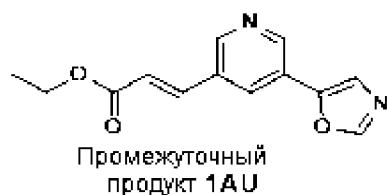
Промежуточный продукт **1AR**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,67 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,78 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,39 (д, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4,31 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



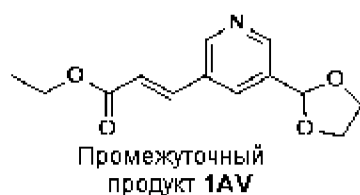
Промежуточный продукт **1AS**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,87 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 9,6, 1,6$ Гц, 1H), 6,51 (д, $J = 15,9$ Гц, 1H), 4,32 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,38 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 218,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AT**: LCMS (ES): m/z 219,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



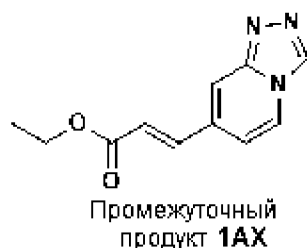
Промежуточный продукт **1AU**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,94 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,73 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,09 (т, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,62 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 245,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AV**: ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8,74 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,62 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,31 - 4,22 (м, 2H), 4,19 - 4,00 (м, 4H), 1,34 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 250,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



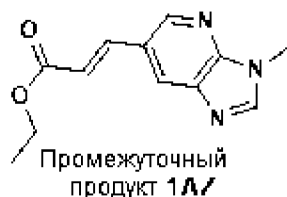
Промежуточный продукт **1AW**: ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{хлороформ-}d$) δ 8,64 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,56 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,78 - 7,74 (м, 1H), 7,67 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 7,54 - 7,45 (м, 6H), 7,36 - 7,30 (м, 6H), 7,28 (т, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,26 (м, 2H), 6,49 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,29 (м, 4H), 1,35 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 450,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AX**: ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{хлороформ-}d$) δ 8,86 (с, 1H), 8,15 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 7,2, 1,4$ Гц, 1H), 6,54 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 218,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



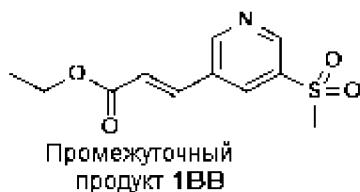
Промежуточный продукт **1AY**: ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ 7,76 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,45 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,16 (с, 2H), 4,23 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,31 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 222,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1AZ**: ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{хлороформ-}d$) δ 8,57 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,24 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



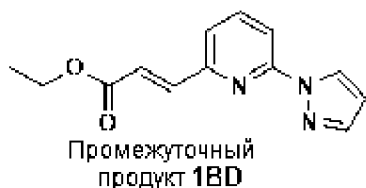
Промежуточный продукт **1BA**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,06 (д, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,88 (т, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,37 - 3,26 (м, 4H), 2,09 - 2,00 (м, 4H), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 247,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



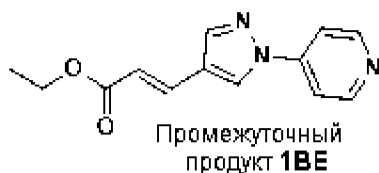
Промежуточный продукт **1BB**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,12 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,98 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,34 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,14 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 256,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



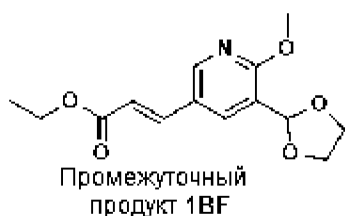
Промежуточный продукт **1BC**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,75 (д, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



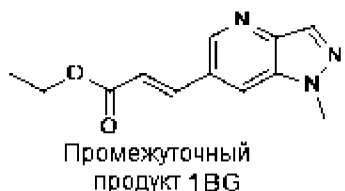
Промежуточный продукт **1BD**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,65 (дд, $J = 2,6$, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, $J = 8,3$, 0,9 Гц, 1H), 7,83 (дд, $J = 8,3$, 7,5 Гц, 1H), 7,75 (дд, $J = 1,7$, 0,8 Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J = 7,6$, 0,9 Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 15,6$ Гц, 1H), 6,48 (дд, $J = 2,6$, 1,7 Гц, 1H), 4,30 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



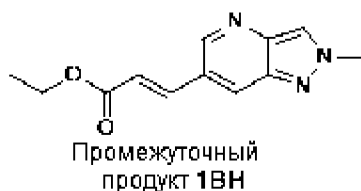
Промежуточный продукт **1BE**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,74 - 8,67 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,65 - 7,62 (м, 2H), 7,59 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,32 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,27 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 244,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



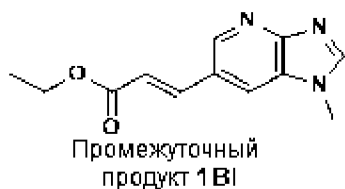
Промежуточный продукт **1BF**: LCMS (ES): m/z 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1BG**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,79 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,91 - 7,81 (м, 2H), 6,66 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,15 (с, 3H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1BH**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,79 (д, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,33 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,31 (с, 3H), 1,39 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



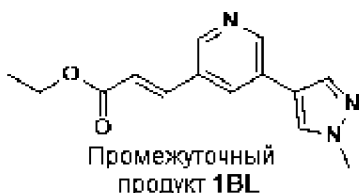
Промежуточный продукт **1BI**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,80 - 8,74 (м, 1H), 8,19 - 8,14 (м, 1H), 7,93 - 7,82 (м, 2H), 6,61 - 6,52 (м, 1H), 4,32 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,38 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 232,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



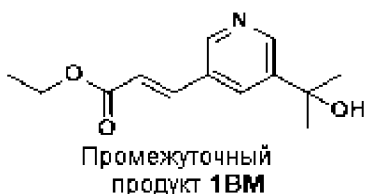
Промежуточный продукт **1BJ**: LCMS (ES): m/z 328,1 $[M+H]^+$.



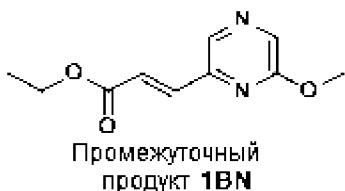
Промежуточный продукт **1BK**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,16 - 8,11 (м, 1H), 8,00 - 7,92 (м, 1H), 7,60 - 7,50 (м, 1H), 7,00 - 6,87 (м, 1H), 4,28 (кв, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,89 - 3,80 (м, 4H), 3,70 - 3,59 (м, 4H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 264,1 $[M+H]^+$.



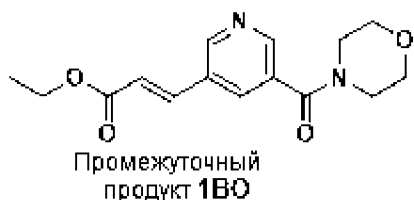
Промежуточный продукт **1BL**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,72 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,86 (т, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,69 (д, $J = 16,2$ Гц, 1H), 6,55 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 4,29 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,36 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 258,1 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1BM**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,73 - 8,66 (м, 1H), 8,62 - 8,55 (м, 1H), 8,05 - 7,98 (м, 1H), 7,67 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,60 - 6,45 (м, 1H), 4,33 - 4,20 (м, 2H), 1,63 (с, 6H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 236,1 $[M+H]^+$.



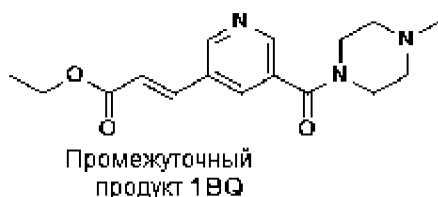
Промежуточный продукт **1BN**: ^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,25 - 8,17 (м, 2H), 7,67 - 7,60 (м, 1H), 7,04 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,37 - 4,27 (м, 2H), 4,07 - 3,98 (м, 3H), 1,38 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 209,0 $[M+H]^+$.



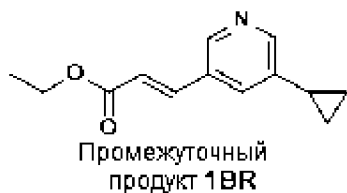
Промежуточный продукт **1BO**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,86 - 8,74 (м, 1H), 8,70 - 8,58 (м, 1H), 7,96 - 7,84 (м, 1H), 7,75 - 7,62 (м, 1H), 6,62 - 6,49 (м, 1H), 4,36 - 4,24 (м, 2H), 3,97 - 3,40 (м, 8H), 1,42 - 1,31 (м, 3H). LCMS (ES): m/z 291,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



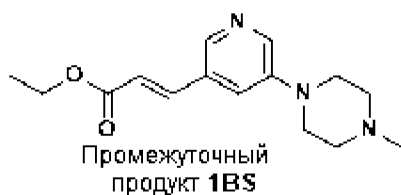
Промежуточный продукт **1BP**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,79 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,67 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,93 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 6,56 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,35 - 4,25 (м, 2H), 3,25 - 3,10 (м, 3H), 3,10 - 3,00 (м, 3H), 2,99 - 2,87 (м, 2H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 249,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



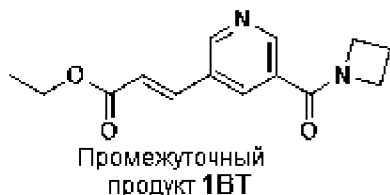
Промежуточный продукт **1BQ**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,84 - 8,76 (м, 1H), 8,68 - 8,62 (м, 1H), 7,91 (т, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,75 - 7,65 (м, 1H), 6,61 - 6,51 (м, 1H), 4,35 - 4,27 (м, 2H), 3,95 - 3,78 (м, 2H), 3,55 - 3,38 (м, 2H), 2,61 - 2,38 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,37 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 304,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



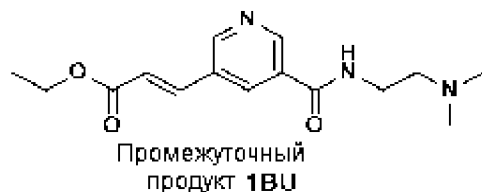
Промежуточный продукт **1BR**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,59 - 8,47 (м, 1H), 8,47 - 8,37 (м, 1H), 7,70 - 7,61 (м, 1H), 7,49 - 7,42 (м, 1H), 6,57 - 6,43 (м, 1H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,01 - 1,89 (м, 1H), 1,42 - 1,32 (м, 3H), 1,13 - 1,07 (м, 2H), 0,81 - 0,75 (м, 2H). LCMS (ES): m/z 218,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



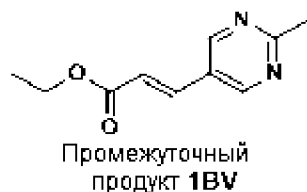
Промежуточный продукт **1BS**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,39 - 8,30 (м, 1H), 8,30 - 8,21 (м, 1H), 7,72 - 7,61 (м, 1H), 7,35 - 7,24 (м, 1H), 6,49 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,30 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,35 - 3,23 (м, 4H), 2,70 - 2,55 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 1,36 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 276,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



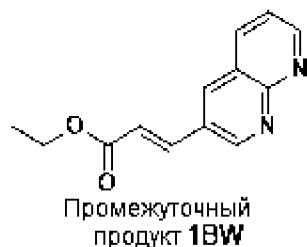
Промежуточный продукт **1BT**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,88 - 8,74 (м, 2H), 8,23 - 8,10 (м, 1H), 7,77 - 7,61 (м, 1H), 6,73 - 6,49 (м, 1H), 4,50 - 4,21 (м, 6H), 2,41 (квинт, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,35 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 261,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1BU**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,04 - 8,95 (м, 1H), 8,90 - 8,82 (м, 1H), 8,36 - 8,25 (м, 1H), 7,78 - 7,67 (м, 1H), 7,09 - 6,97 (м, 1H), 6,69 - 6,54 (м, 1H), 4,32 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,57 (кв, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,37 - 2,29 (м, 6H), 1,38 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 292,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



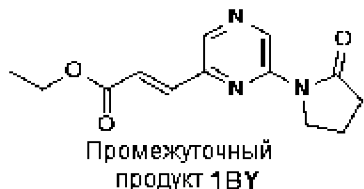
Промежуточный продукт **1BV**: ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (с, 2H), 7,63 (д, $J = 16,1$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J = 16,3$ Гц, 1H), 4,21 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,26 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 193,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Промежуточный продукт **1BW**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,40 - 9,31 (м, 1H), 9,24 - 9,15 (м, 1H), 8,32 - 8,28 (м, 1H), 8,28 - 8,23 (м, 1H), 7,88 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,1$, 4,3 Гц, 1H), 6,73 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,34 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,40 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 229,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



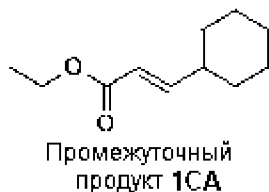
Промежуточный продукт **1BX**: LCMS (ES): m/z 244,0 $[M+H]^+$.



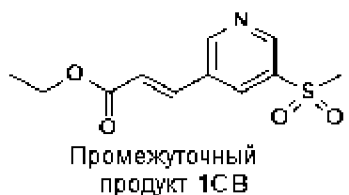
Промежуточный продукт **1BY**: LCMS (ES): m/z 262,1 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1BZ**: LCMS (ES): m/z 249,1 $[M+H]^+$.



Промежуточный продукт **1CA**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,96 - 6,72 (м, 1H), 5,84 - 5,71 (м, 1H), 4,19 - 3,99 (м, 2H), 2,24 - 2,05 (м, 1H), 1,82 - 1,54 (м, 5H), 1,35 - 1,00 (м, 8H).

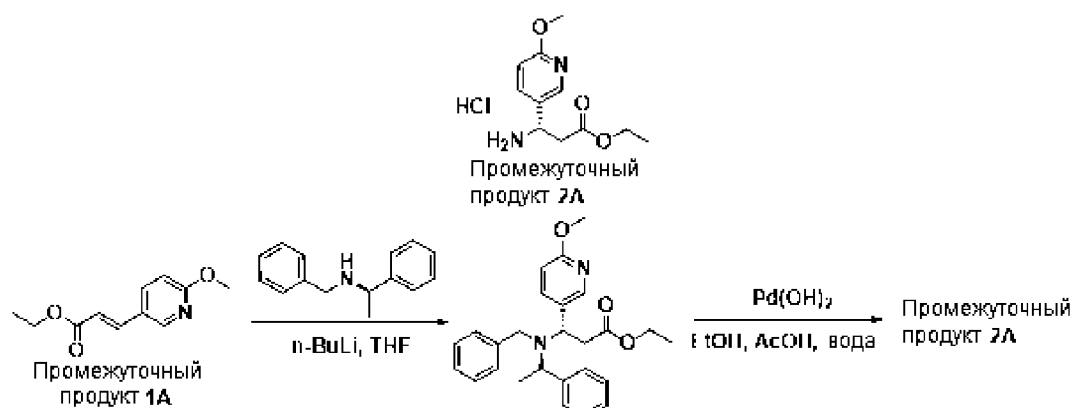


Промежуточный продукт **1CB**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,18 - 9,12 (м, 1H), 9,04 - 8,97 (м, 1H), 8,41 - 8,33 (м, 1H), 7,79 - 7,69 (м, 1H), 6,71 - 6,61 (м, 1H), 4,33 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,17 (с, 3H), 1,38 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 256,1 $[M+H]^+$.



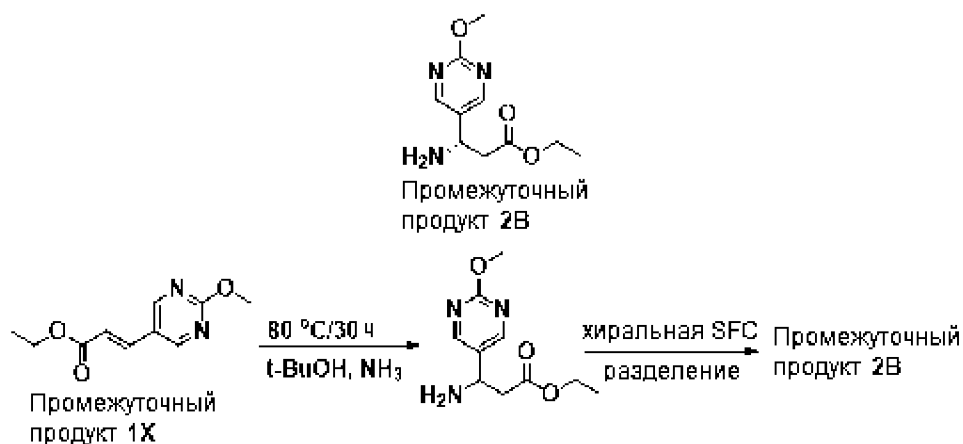
Промежуточный продукт **1CC**: ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,77 (с, 2H), 7,55 - 7,44 (м, 1H), 6,57 - 6,39 (м, 1H), 2,85 - 2,72 (м, 3H), 1,61 - 1,47 (м, 9H)).

Промежуточный продукт 2А. Этил-(S)-3-амино-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-пропаноат



Промежуточный продукт **2А** получали в соответствии с методикой, описанной в: Hutchinson, J. H. *et. al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4790. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,16 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 8,8, 5,0 Гц, 1H), 4,00 - 3,92 (м, 3H), 2,92 - 2,64 (м, 2H). LCMS (ES): m/z 225,0 [M+H]⁺. ¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,34 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,27 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,34 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Промежуточный продукт 2В. Этил-(S)-3-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноат



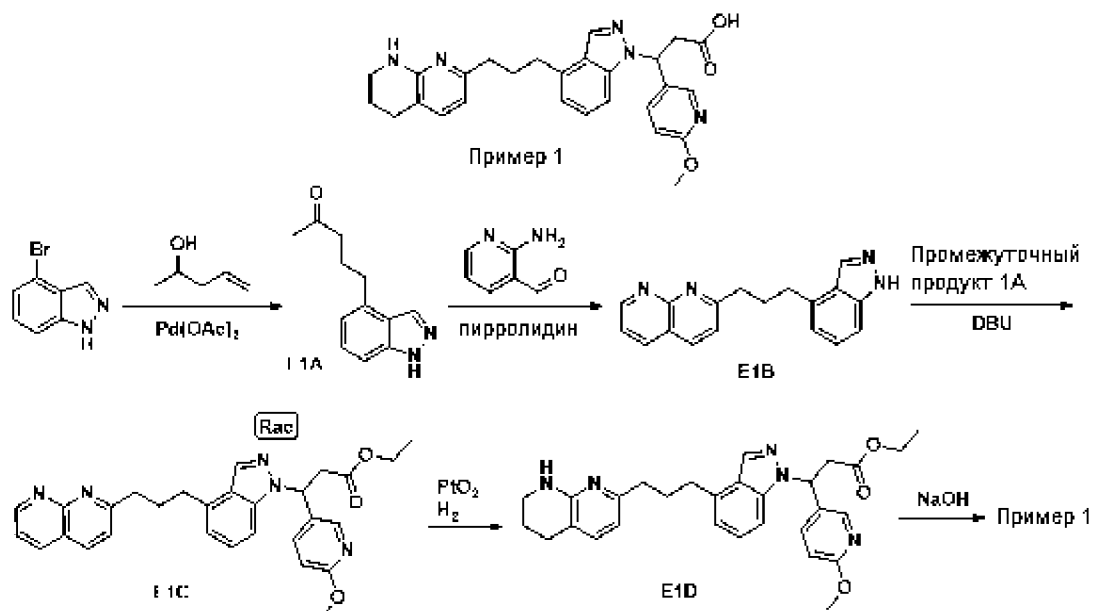
Охлажденный *t*-BuOH (300 мл) барботировали NH₃ в течение 1 ч. Затем, вместе с (*E*)-этил-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилатом (20 г, 96 ммоль) его добавляли в автоклав емкостью 1 л. Смесь нагревали при 80°C в течение 30 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (5% метанола в хлороформе) с получением рацемического этил-3-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноата. Затем, его очищали методом хиральной SFC (Chiralpak IA, 0,4% DEA в EtOH) с получением Промежуточного продукта **2В** (2,3 г, 9,80

ммоль, выход 10,2%). LCMS (ES): m/z 226,8 $[M+H]^+$.

Другие β -аминокислоты получали аналогично с использованием методики, описанной выше для получения Промежуточных продуктов **2A** и **2B**.

Пример 1

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E1A**: К раствору 4-броминдазола (0,35 г, 1,776 ммоль) в DMF (5,59 мл) добавляли пент-4-ен-2-ол (0,28 мл, 2,66 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,199 г, 0,888 ммоль), LiCl (75 мг, 1,776 ммоль), тетра-*n*-бутиламмония хлорид (0,99 г, 3,55 ммоль), и LiOAc (0,294 г, 4,46 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 72 ч. Смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3 мл) и солевым раствором (5 мл). Слои концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии (SiO_2) с получением Промежуточного продукта **E1A** (82 мг, 23%). 1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,17 (с, 1H), 7,40 - 7,25 (м, 2H), 6,94 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,96 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,48 (т, $J = 7,3$ Гц, 2H), 2,12 (с, 3H), 2,11 - 2,01 (м, 2H).

Промежуточный продукт **E1B**: К раствору Промежуточного продукта **E1A** (82 мг, 0,406 ммоль) в CH_2Cl_2 (203 мкл) и MeOH (610 мкл) добавляли пирролидин (8,4 мкл, 0,102 ммоль), а затем 2-аминоникотинальдегид (49,6 мг, 0,406 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO_2) с получением Промежуточного продукта **E1B** (93 мг, 80%). 1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,09 (дд, $J = 4,3, 2,1$ Гц, 1H), 8,15 (дд, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 8,12 - 8,06 (м, 2H), 7,44 (дд, $J = 8,1, 4,2$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 8,3, 6,6$ Гц, 2H), 7,30 - 7,23 (м, 1H), 6,98 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H),

3,18 - 3,11 (м, 2H), 3,08 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,48 - 2,33 (м, 2H).

Промежуточный продукт **E1C**: Смесь **E1B** (31 мг, 0,108 ммоль), Промежуточного продукта **1A** (44,6 мг, 0,215 ммоль) и DBU (16,20 мкл, 0,108 ммоль) в ацетонитриле (717 мкл) нагревали при 100°C в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 30% A:70% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением Промежуточного продукта **E1C** (17 мг, 32%). LCMS (ES): m/z 492,2 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E1D**: К раствору **E1C** (19 мг, 0,038 ммоль) в этаноле (1,0 мл) добавляли PtO₂ (1,74 мг, 7,67 мкмоль). Раствор продували N₂, а затем заполняли подаваемым из баллона H₂. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite. Растворитель удаляли, и использовали остаток на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 500,5 [M+H]⁺.

Пример 1: К раствору Промежуточного продукта **E1D** (16 мг, 0,032 ммоль) в этаноле (582 мкл) добавляли NaOH (водн., 1н, 96 мкл, 0,096 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь нейтрализовали добавлением AcOH (0,1 мл). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной LCMS (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-50% B в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин) с получением Примера **1** (4,8 мг, 30%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,67 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,26 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,15 (дд, J = 9,4, 5,3 Гц, 1H), 3,74 (дт, J = 14,7, 7,1 Гц, 2H), 3,54 (дд, J = 16,5, 9,4 Гц, 1H), 3,27 - 3,07 (м, 3H), 2,84 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,56 (кв, J = 7,8, 7,0 Гц, 2H), 2,45 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,91 (дд, J = 14,3, 6,5 Гц, 2H), 1,77 - 1,62 (м, 2H). LCMS (m/z) = 472,0 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1600.

Пример 2

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота

Cc1ccc2ncnc2c1 + O=Cc1ccc2c(c1)c[nH]2 + c1ccc(cc1)S(=O)(=O)N → Cc1ccc2ncnc2c1/C=C/c3ccc4c(c3)c[nH]4 (1A)

Cc1ccc2ncnc2c1/C=C/c3ccc4c(c3)c[nH]4 $\xrightarrow[\text{H}_2]{\text{PtO}_2}$ Cc1ccc2ncnc2c1CCc3ccc4c(c3)c[nH]4 (2B)

Cc1ccc2ncnc2c1CCc3ccc4c(c3)c[nH]4 + CCOC(=O)CC(Cc5ccc(OC)cc5)n6cnc7ccc8c6c[nH]8 $\xrightarrow{\text{C}_2\text{Cl}_2}$ Cc1ccc2ncnc2c1CCc3ccc4c(c3)c[nH]4CC(Cc5ccc(OC)cc5)n6cnc7ccc8c6c[nH]8C(=O)OCC (2C)

Cc1ccc2ncnc2c1CCc3ccc4c(c3)c[nH]4CC(Cc5ccc(OC)cc5)n6cnc7ccc8c6c[nH]8C(=O)OCC $\xrightarrow{\text{t-BuOH}}$ **Пример 2**

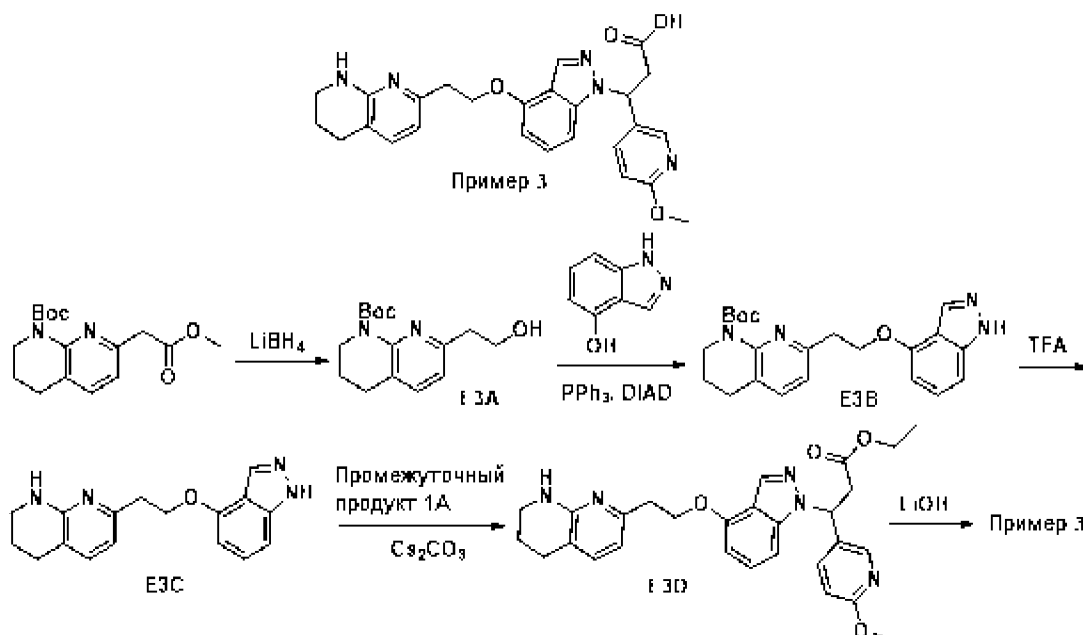
Промежуточный продукт **E2B**: К дегазированному раствору Промежуточного продукта **E2A** (200 мг, 0,734 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли PtO₂ (33,4 мг, 0,147 ммоль). К смеси подавали из баллона H₂, и перемешивали ее при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением Промежуточного продукта **E2B** (203 мг, 0,729 ммоль, выход 99%), и использовали продукт в последующей реакции. LCMS (ES): m/z 279,2 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E2C**: К раствору Промежуточного продукта **E2B** (25 мг, 0,09 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (29,3 мг, 0,09 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли Промежуточный продукт **1A** (18,61 мг, 0,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 75% A:25% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением Промежуточного продукта **E2C** (19 мг, 0,039 ммоль, выход 43,6%). LCMS (ES): m/z 486,4 [M+H]⁺.

Пример 2: К раствору Промежуточного продукта **E2C** (19 мг, 0,039 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли раствор LiOH (водный, 1н, 0,12 мл, 0,12 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 ч, смесь нейтрализовали добавлением TFA (50 мкл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера **2** (5,5 мг, выход 30%). LCMS (ES): m/z 458,2 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 8,23 (ушир. с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,67 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,24 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,17 (ушир. с, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,23 (ушир. с, 2H), 3,16 (ушир. с, 2H), 2,98 - 2,88 (м, 2H), 2,72 (т, $J=7,8$ Гц, 2H), 2,58 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,73 (ушир. с, 2H). IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 110.

Пример 3

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт E3A: К раствору *tert*-бутил-7-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (1 г, 3,26 ммоль) в THF (20 мл) добавляли раствор боргидрида лития (2 М, 2,12 мл, 4,24 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К реакционной смеси медленно добавляли воду (15 мл). После перемешивания при к.т. в течение 10 мин, смесь разбавляли EtOAc (12 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 8 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (SiO_2) с

получением Промежуточного продукта **E3A** (782 мг, 86%). LCMS (ES): m/z 279,1 $[M+H]^+$.

Промежуточный продукт **E3B**: К раствору Промежуточного продукта **E3A** (340 мг, 1,221 ммоль), 1*H*-индазол-4-ола (164 мг, 1,22 ммоль) и Ph_3P (336 мг, 1,283 ммоль) в THF (10 мл) медленно добавляли DIAD (0,249 мл, 1,283 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь промывали раствором $NaHCO_3$ (водный, насыщенный, 10 мл), и обратно экстрагировали водный слой $EtOAc$ (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), а затем сушили над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с получением Промежуточного продукта **E3B** (178 мг, 37%). LCMS (ES): m/z 395,3 $[M+H]^+$.

Промежуточный продукт **E3C**: К раствору Промежуточного продукта **E3B** (178 мг, 0,451 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,174 мл, 2,256 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 5 ч. Смесь концентрировали, и использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 295,2 $[M+H]^+$.

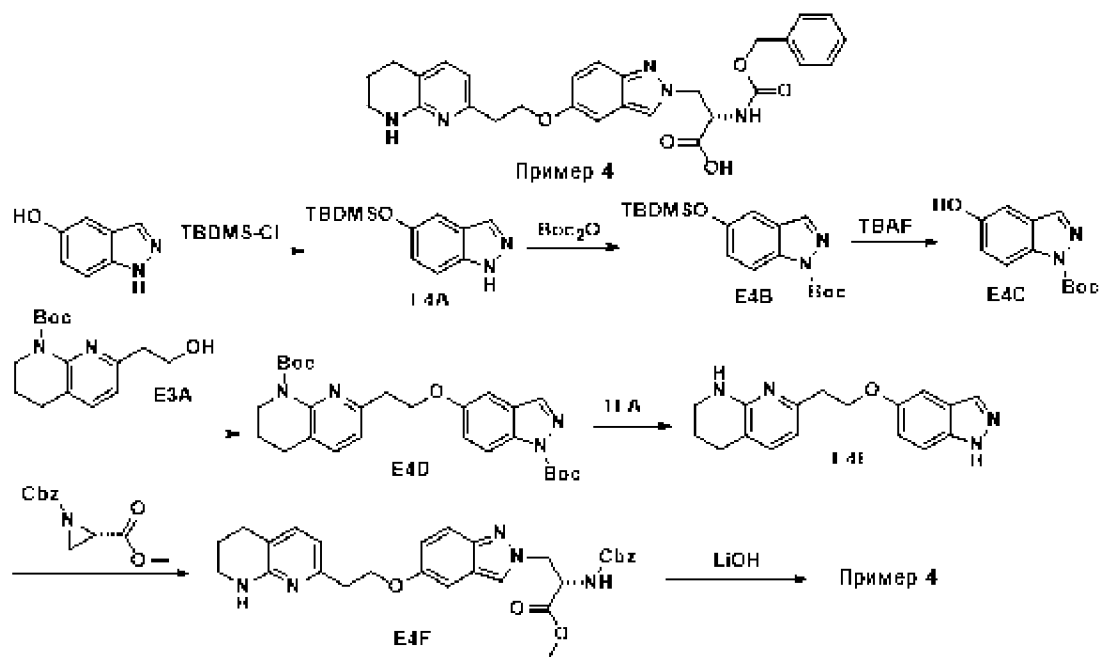
Промежуточный продукт **E3D**: К раствору Промежуточного продукта **E3C** (20 мг, 0,038 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (37,4 мг, 0,115 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли Промежуточный продукт **1A** (7,93 мг, 0,038 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 75% A:25% B до 0% A:100% B (A = 90% H_2O /10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H_2O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением Промежуточного продукта **E3D** (6 мг, 0,012 ммоль, выход 31,2%). LCMS (ES): m/z 502,1 $[M+H]^+$.

Пример 3: К раствору Промежуточного продукта **E3D** (6 мг, 0,012 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли раствор LiOH (водный, 1 М, 0,036 мл, 0,036 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением TFA (25 мкл), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин с получением Примера **3** (5,8 мг, выход 102%). 1H -ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,22 (ушир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,68 - 7,62 (м, 1H), 7,59 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,29 - 7,23 (м, 1H), 6,74 (дд, $J = 13,7, 8,0$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H),

6,15 (дд, $J = 9,8, 5,1$ Гц, 1H), 4,42 - 4,32 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,39 (ушир. с, 1H), 3,16 (с, 5H), 2,71 (ушир. с, 2H), 1,80 (ушир. с, 2H). LCMS (ES): m/z 473,9 $[M+H]^+$. IC₅₀ в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 2300.

Пример 4

(S)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E4A**: Раствор 1H-индазол-5-ола (5,1 г, 38,0 ммоль), *трет*-бутилхлордиметилсилана (16,8 г, 111 ммоль) и имидазола (12,7 г, 187 ммоль) в DCM (200 мл) перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли солевым раствором (60 мл) и экстрагировали DCM (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), а затем солевым раствором (50 мл). Слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (SiO₂) с получением **E4A** в виде светло-желтого твердого вещества (7,48 г, 30,1 ммоль, выход 79%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,27 (с, 1H), 7,99 (д, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,38 (дт, $J = 8,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,17 - 7,14 (м, 1H), 7,01 (дд, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 1H), 1,04 (с, 9H), 0,24 (с, 6H).

Промежуточный продукт **E4B**: К раствору **E4A** (5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)индазол) (5,56 г, 22,38 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли Boc₂O (5,72 мл, 24,62 ммоль), а затем DMAP (0,547 г, 4,48 ммоль) и Et₃N (3,43 мл, 24,62 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии (силикагель, гексаны/EtOAc градиент 0 - 25% EtOAc) с получением **E4B** (7,74 г, 22,21 ммоль, выход 99%) в виде смеси изомеров: *трет*-бутил-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)индазол-1-карбоксилата и *трет*-бутил-5-((*трет*-

бутилдиметилсилил)окси)-2*H*-индазол-2-карбоксилата.

Промежуточный продукт **E4C**: К раствору Промежуточного продукта **E4B** (*трет*-бутил-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)индазол-1-карбоксилат) (7,74 г, 22,21 ммоль) в THF (100 мл) добавляли раствор TBAF (44,4 мл, 44,4 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли NH₄Cl (водный, насыщенный, 30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением Промежуточного продукта **E4C** (3,42 г, 14,60 ммоль, выход 65,7%) в виде смеси двух региоизомеров: *трет*-бутил-5-гидроксииндазол-1-карбоксилата и *трет*-бутил-5-гидрокси-2*H*-индазол-2-карбоксилата.

Промежуточный продукт **E4D**: К раствору **E4C** (3,53 г, 12,68 ммоль) и Ph₃P (3,78 г, 14,41 ммоль) в THF (70 мл) при 0°C добавляли **E3A** (*трет*-бутил-5-гидроксииндазол-1-карбоксилат) (2,7 г, 11,53 ммоль), а затем (*E*)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (3,64 г, 14,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и постепенно нагревали до к.т. в течение ночи. Добавляли раствор NaHCO₃ (водный, насыщенный, 25 мл), и экстрагировали смесь EtOAc (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), а затем соевым раствором (20 мл). Слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением Промежуточного продукта **E4D** в виде светло-желтого твердого вещества (3,94 г, 7,97 ммоль, выход 69,1%). LCMS (ES): *m/z* 495,1 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E4E**: К раствору **E4D** (3,94 г, 7,97 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C добавляли TFA (8 мл, 104 ммоль). Смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакцию отслеживали методом LCMS. При необходимости, дополнительно добавляли TFA. После завершения реакции, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии (колонка C18, градиент от 10% ACN в воде с 0,1% TFA до 80% ACN в воде в течение 12 мин) с получением **E4E** (7-(2-((1*H*-индазол-5-ил)окси)этил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридина трифторацетата) (2,63 г, 6,44 ммоль, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 15,60 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,11 - 6,99 (м, 1H), 6,53 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,51 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,94 (кв, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (ES): *m/z* 295,2 [M+H]⁺.

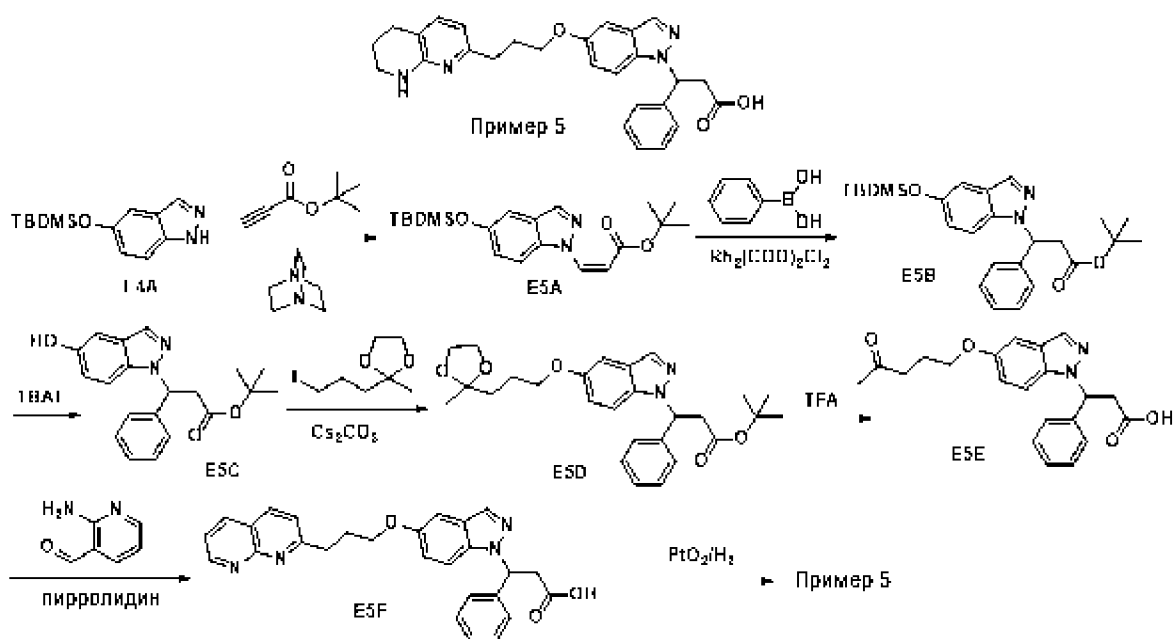
Промежуточный продукт **E4F**: Смесь промежуточного продукта **E4E** (37 мг, 0,091

ммоль) и (*S*)-1-бензил-2-метилазирин-1,2-дикарбоксилата (27,7 мг, 0,118 ммоль) в толуоле (1 мл) нагревали при 110°C в течение ночи. Раствор концентрировали, и очищали неочищенный продукт методом препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 12-42% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 42% В; скорость потока: 20 мл/мин) с получением Промежуточного продукта **E4F** (16 мг, 0,030 ммоль выход, 33,3%). LCMS (ES): m/z 530,0 $[M+H]^+$.

Пример 4: К раствору Промежуточного продукта **E4F** (16 мг, 0,030 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли раствор LiOH (водный, 1 М, 0,091 мл, 0,091 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали добавлением TFA (20 мкл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера 4 (11,3 мг, 73%). 1H -ЯМР (400 МГц, MeOH- d_4) δ 7,87 (с, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 2H), 7,22 (д, $J = 9,2$ Гц, 5H), 6,85 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,07 - 4,89 (м, 2H), 4,88 - 4,65 (м, 2H), 4,58 (с, 1H), 4,16 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,41 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,92 - 1,82 (м, 2H). LCMS (ES): m/z 516,3 $[M+H]^+$. IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 21.

Пример 5

3-Фенил-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E5A**: К раствору **E4A** (0,745 г, 3,00 ммоль) в DCM (6 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли DABCO (0,034 г, 0,300 ммоль), а затем медленно добавляли *трет*-бутилпропиолят (0,51 мл, 3,6 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре дополнительно в течение 20 мин, затем постепенно нагревали до к.т. в течение ночи. Смесь подкисляли добавлением HOAc (34 мкл). Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, гексаны/EtOAc градиент 0 - 40% EtOAc) с получением **E5B** (0,19 г, выход 17%). ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,03 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,9, 2,2 Гц, 1H), 5,62 (д, J = 9,5 Гц, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,03 (с, 9H), 0,23 (с, 6H).

Промежуточный продукт **E5B**: К раствору **E5A** (46,2 мг, 0,123 ммоль), Et₃N (103 мкл, 0,740 ммоль) и фенилбороновой кислоты (30,1 мг, 0,247 ммоль) в MeOH (617 мкл) добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (3,04 мг, 6,17 мкмоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин и нагревали при 60°C в течение ночи. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии (SiO₂) с получением **E5B** (39 мг, выход 70%). ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,40 - 7,22 (м, 6H), 7,08 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,40 (д, J = 13,7 Гц, 0H), 6,03 (дд, J = 9,6, 5,6 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 15,9, 9,6 Гц, 1H), 3,18 (дд, J = 15,9, 5,7 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H), 1,01 (с, 9H), 0,20 (д, J = 1,7 Гц, 6H).

Промежуточный продукт **E5C**: К раствору Промежуточного продукта **E5B** (80 мг, 0,177 ммоль) в CH₂Cl₂ (353 мкл) добавляли TBAF (265 мкл, 0,265 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали добавлением HOAc (150 мкл). Растворитель удаляли, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии

(SiO₂) с получением Промежуточного продукта **E5C** (51 мг, выход 92%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,88 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,18 (м, 7H), 7,10 - 6,94 (м, 1H), 6,89 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,02 (дд, J = 9,7, 5,6 Гц, 1H), 3,65 (дд, J = 15,9, 9,8 Гц, 1H), 3,16 (дд, J = 16,0, 5,6 Гц, 1H), 1,26 (с, 9H).

Промежуточный продукт **E5D**: К раствору Промежуточного продукта **E5C** (32 мг, 0,095 ммоль) и 2-(3-йодпропил)-2-метил-1,3-диоксолана (36,3 мг, 0,142 ммоль) в ацетонитриле (946 мкл) добавляли Cs₂CO₃ (92 мг, 0,284 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии (SiO₂) с получением **E5D** (37 мг, выход 84%). LCMS (ES): m/z 467,3 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт E5E: К раствору Промежуточного продукта **E5D** (37 мг, 0,079 ммоль) в DCM (227 мкл) добавляли TFA (566 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и использовали остаток в последующей реакции без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 367,1 [M+H]⁺.

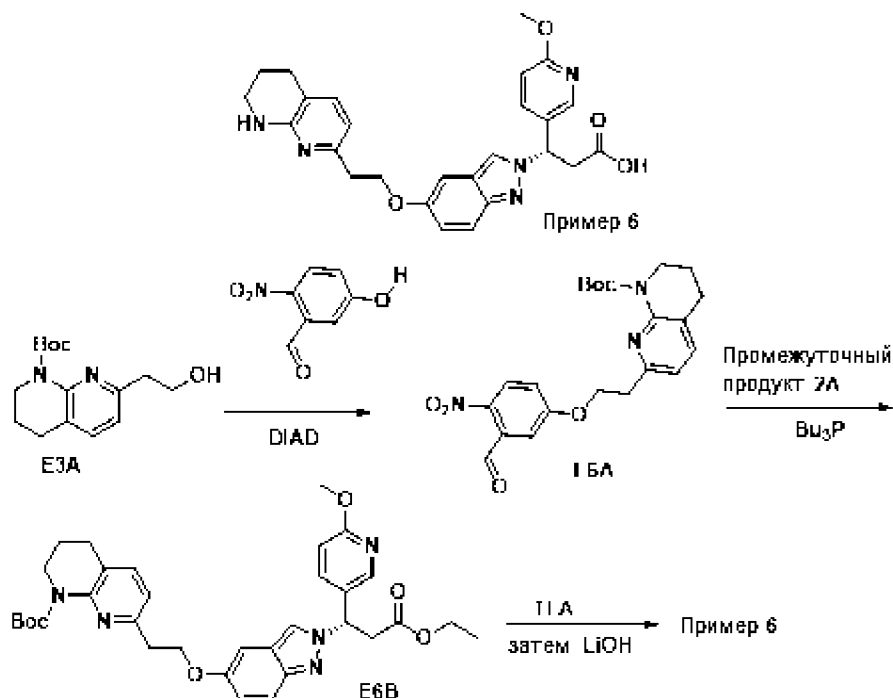
Промежуточный продукт **E5F**: К раствору Промежуточного продукта **E5E** (29 мг, 0,079 ммоль) в DCM (198 мкл) и MeOH (594 мкл) добавляли пирролидин (13,1 мкл, 0,158 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем, добавляли 2-аминоникотинальдегид (11,60 мг, 0,095 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 85% A:15% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% ACN + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% ACN/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением Промежуточного продукта **E5F** (11,3 мг, выход 36%). ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 9,11 (с, 1H), 8,90 (дд, J = 8,2, 1,7 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J = 8,2, 4,8 Гц, 1H), 7,91 (д, J = 0,7 Гц, 1H), 7,36 - 7,22 (м, 6H), 7,06 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,67 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,12 (дд, J = 9,9, 5,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,71 (дд, J = 16,7, 9,9 Гц, 1H), 3,44 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,24 (дд, J = 16,6, 5,1 Гц, 1H), 2,54 - 2,43 (м, 2H).

Пример 5: К раствору Промежуточного продукта **E5F** (11,3 мг, 0,025 ммоль) в MeOH (675 мкл) добавляли бикарбонат натрия (4,20 мг, 0,050 ммоль), а затем PtO₂ (1,134 мг, 4,99 мкмоль). К смеси из баллона подавали H₂. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite. Фильтрат очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% B в

течение 15 минут, затем выдерживание в течение 3 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера **5** (3,9 мг, 33%). LCMS (ES): m/z 457,1 $[M+H]^+$. 1H -ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 7,95 (д, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 4,3$ Гц, 4H), 7,28 - 7,23 (м, 1H), 7,13 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J = 9,1, 2,3$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,18 (дд, $J = 9,9, 5,1$ Гц, 1H), 4,07 (т, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,72 (дд, $J = 16,6, 9,9$ Гц, 1H), 3,46 (тд, $J = 5,3, 2,3$ Гц, 2H), 3,25 (дд, $J = 16,6, 5,0$ Гц, 1H), 2,92 (т, $J = 7,5$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,20 (д.кв, $J = 13,2, 6,2$ Гц, 2H), 1,94 (пент, $J = 6,1$ Гц, 2H). IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 440.

Пример 6

(S)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E6A**: К раствору Ph_3P (104 мг, 0,396 ммоль) и Промежуточного продукта **E3A** (97 мг, 0,349 ммоль) в THF (1,86 мл) при 0°C добавляли 5-гидрокси-2-нитробензальдегид (53 мг, 0,317 ммоль), а затем DIAD (77 мкл, 0,396 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере аргона и постепенно нагревали до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали $NaHCO_3$ (водный, насыщенный, 8 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3×6 мл). Объединенные органические слои промывали водой (8 мл), а затем соевым раствором (8 мл). Слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , гексаны/EtOAc градиент 0 - 100% EtOAc) с получением Промежуточного продукта **E6A** (73,8 мг, 0,173 ммоль, выход 54,4%). 1H -ЯМР

(500 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,49 (с, 1H), 8,16 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,38 - 7,33 (м, 2H), 7,19 (дд, $J = 9,1, 2,9$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,55 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 3,84 - 3,73 (м, 2H), 3,25 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 2,77 (т, $J = 6,7$ Гц, 2H), 1,95 (пент, $J = 6,5$ Гц, 2H), 1,53 (с, 9H).

Промежуточный продукт **E6B**: К раствору Промежуточного продукта **2A** (24,82 мг, 0,111 ммоль) в 2-пропаноле (234 мкл) добавляли **E6A** (43 мг, 0,101 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до к.т., и одной порцией добавляли PbU_3 (74,5 мкл, 0,302 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc (5 мл), затем промывали хлоридом аммония (5 мл), а затем соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-100% EtOAc в гептане) с получением Промежуточного продукта **E6B** (16 мг, 27%). LCMS (ES): m/z 602,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 6: К раствору Промежуточного продукта **E6B** (16,3 мг, 0,027 ммоль) в CH_2Cl_2 (342 мкл) добавляли TFA (68,4 мкл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Полученный остаток растворяли в THF (342 мкл), и добавляли LiOH (водный, 1н, 81 мкл, 0,081 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали добавлением HCl (водный, 1н, 100 мкл) и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 3-40% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера **6** (5 мг, 37%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8,18 (д, $J = 0,9$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,44 (дт, $J = 9,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,30 (дт, $J = 7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,89 - 6,85 (м, 2H), 6,73 (дд, $J = 8,7, 0,7$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,10 (дд, $J = 9,1, 6,1$ Гц, 1H), 4,13 (тд, $J = 6,5, 4,2$ Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,49 (дд, $J = 16,0, 9,2$ Гц, 1H), 3,38 (дд, $J = 6,5, 4,7$ Гц, 2H), 3,18 (дд, $J = 16,0, 6,1$ Гц, 1H), 2,98 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,71 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,91 - 1,81 (м, 2H). LCMS (ES): m/z 474,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. IC_{50} в отношении $\alpha\text{V}\beta 6$ человека (нМ) = 600.

Пример 7

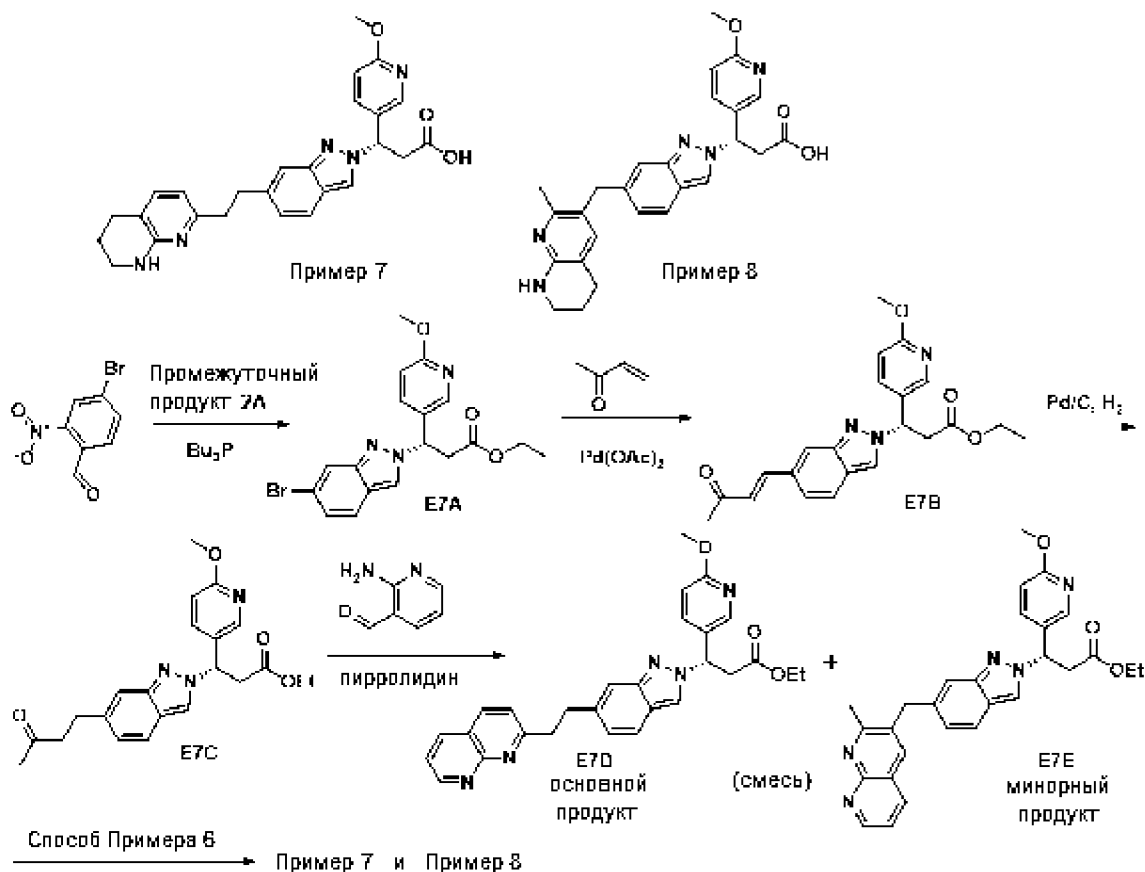
(*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановая кислота

и

Пример 8

(*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(6-((2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-3-ил)метил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E7A**: К раствору Промежуточного продукта **2A** (350 мг, 1,559 ммоль) в 2-пропанол (3,3 мл) добавляли 4-бром-2-нитробензальдегид (326 мг, 1,417 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до к.т., и добавляли PBr₃ (1,1 мл, 4,25 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc (5 мл) и промывали хлоридом аммония (5 мл), а затем соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане) с получением Промежуточного продукта **E7A** (501 мг, 70%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,21 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,88 (дт, J = 1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 6,71 (дд, J = 8,6, 0,7 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 8,8, 6,0 Гц, 1H), 4,07 (кв.д, J = 7,2, 1,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,75 (дд, J = 16,6, 8,8 Гц, 1H), 3,19 (дд, J = 16,5, 6,0 Гц, 1H), 1,15 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Промежуточный продукт **E7B**: Раствор Промежуточного продукта **E7A** (0,199 г, 0,492 ммоль), бут-3-ен-2-она (0,142 мл, 1,723 ммоль), Et₃N (0,185 мл, 1,329 ммоль), Pd(OAc)₂ (12 мг, 0,055 ммоль) и три-*орто*-толилфосфина (0,025 г, 0,082 ммоль) в ACN (4 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем, смесь герметизировали и нагревали при

120°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии (SiO₂) с получением Промежуточного продукта **E7B** (0,156 г, 0,397 ммоль, выход 81%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 1,0 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,8, 1,4 Гц, 1H), 6,79 - 6,70 (м, 2H), 6,04 (дд, J = 8,7, 6,1 Гц, 1H), 4,08 (кв.д, J = 7,2, 0,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,77 (дд, J = 16,6, 8,8 Гц, 1H), 3,22 (дд, J = 16,5, 6,1 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,15 (т, J = 7,1 Гц, 3H).

Промежуточный продукт **E7C**: К раствору Промежуточного продукта **E7B** (0,156 г, 0,397 ммоль) в EtOAc (3,97 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,021 г, 0,020 ммоль). Смесь продували H₂, а затем подавали H₂ из баллона. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением **E7C**, которое использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 396,1 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E7D** и Промежуточный продукт **E7E**: К раствору Промежуточного продукта **E7C** (38,7 мг, 0,098 ммоль) в CH₂Cl₂ (245 мкл) и MeOH (734 мкл) добавляли пирролидин (16,19 мкл, 0,196 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 15 мин, добавляли 2-аминоникотинальдегид (14,34 мг, 0,117 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли, и очищали остаток методом хроматографии с получением Промежуточных продуктов **E7D** и **E7E** в виде смеси. Промежуточный продукт **E7D**: LCMS (ES): m/z 482,0 [M+H]⁺. Промежуточный продукт **E7E**: LCMS (ES): m/z 482,0 [M+H]⁺.

Пример 7 и Пример 8 получали из смеси Промежуточных продуктов **E7D** и **E7E** в соответствии со способом, описанным в Примере 6.

Пример 7: ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,87 (дд, J = 8,7, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,13 (дд, J = 9,4, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,49 (дд, J = 15,8, 9,4 Гц, 1H), 3,39 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,18 (дд, J = 15,8, 5,9 Гц, 1H), 2,88 (гекс, J = 6,1, 5,0 Гц, 4H), 2,70 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,86 (пент, J = 6,1 Гц, 2H). LCMS (ES): m/z 458,3 [M+H]⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 6,6. Пример 8: ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,32 (с, 1H), 8,16 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,87 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,12 (дд, J = 8,9, 6,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,48 - 3,35 (м, 3H), 3,16 (дд, J = 15,6, 6,4 Гц, 1H), 2,70 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,92 - 1,82 (м, 2H). LCMS (ES): m/z 458,3 [M+H]⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 390.

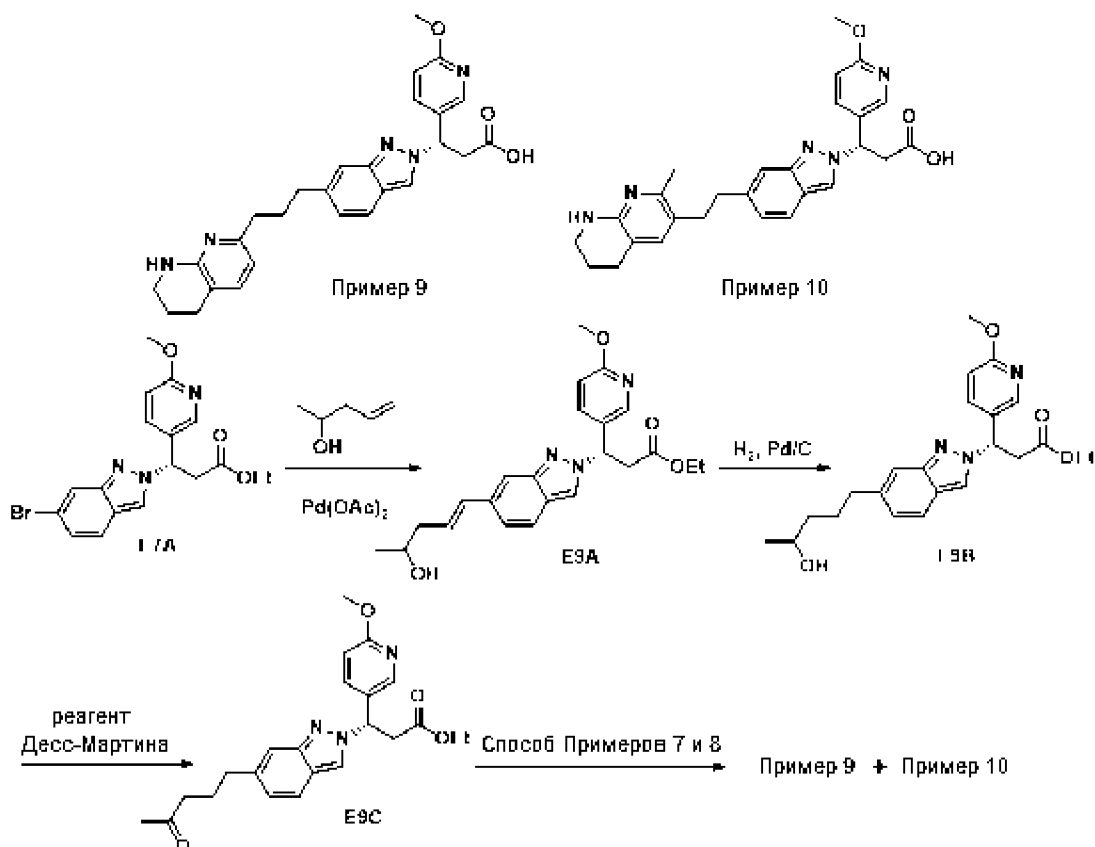
Пример 9

(*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановая кислота

и

Пример 10

(*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **Е9А**: Раствор Промежуточного продукта **Е7А** (0,1295 г, 0,320 ммоль), пент-4-ен-2-ола (0,117 мл, 1,121 ммоль), Et₃N (0,12 мл, 0,865 ммоль), Pd(OAc)₂ (8,11 мг, 0,036 ммоль) и три-*орто*-толилфосфина (0,016 г, 0,053 ммоль) в ACN (4 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Смесь герметизировали и нагревали при 120°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т., растворитель удаляли в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом хроматографии с получением Промежуточного продукта **Е9А** (85 мг, 65%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,21 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J = 8,7, 2,7 Гц, 1H), 7,59 - 7,48 (м, 2H), 7,21 (дд, J = 8,8, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 15,8 Гц, 1H), 6,25 (ддд, J = 15,8, 7,8, 6,9 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 4,18 - 4,01 (м, 3H), 3,99 - 3,92 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,75 (дд, J = 16,4, 8,6 Гц, 1H), 3,21 (дд, J = 16,5, 6,4 Гц, 1H), 2,53 - 2,28 (м, 2H), 1,32 - 1,20 (м, 3H), 1,20 - 1,08 (м, 3H).

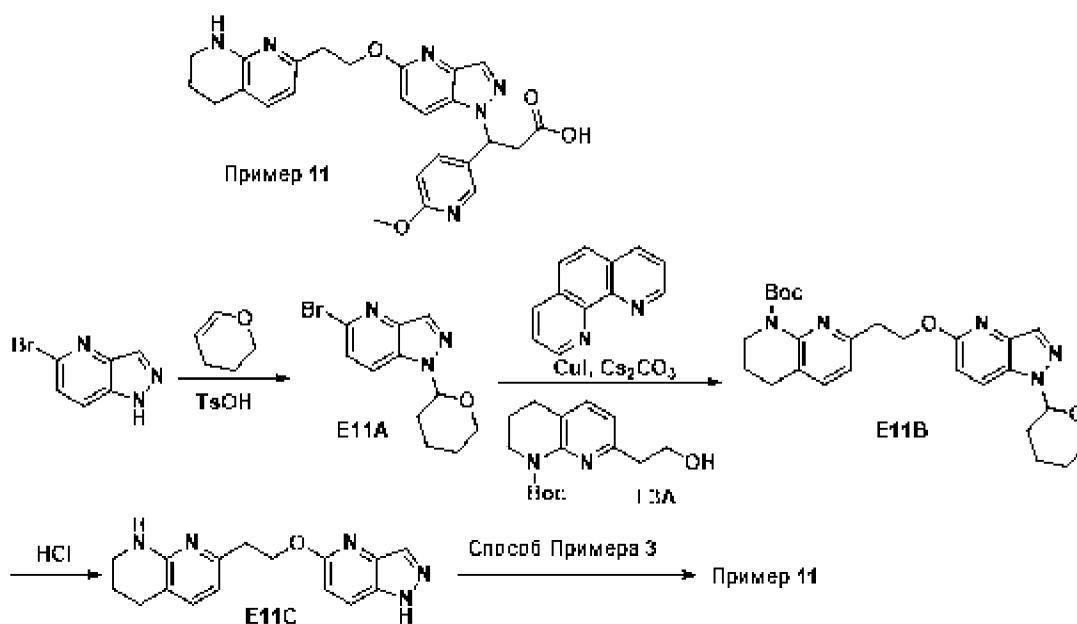
Промежуточный продукт **E9B**: К раствору Промежуточного продукта **E9A** (85,3 мг, 0,208 ммоль) в EtOAc (2,1 мл) добавляли Pd/C (10%, 11,08 мг, 10,42 мкмоль). Смесь продували H₂, а затем подавали из баллона H₂. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали через слой Celite и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали, и использовали в остаток последующей реакции без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 412,1 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E9C**: К раствору Промежуточного продукта **E9B** (83 мг, 0,202 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,1 мл) добавляли перйодинан Десс-Мартина (103 мг, 0,242 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч, смесь разбавляли Et₂O (10 мл), осадок отфильтровывали и промывали Et₂O (10 мл). Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии с получением Промежуточного продукта **E9C** (74 мг, 90%). ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,23 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,70 (дд, J = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 6,93 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,04 (дд, J = 8,5, 6,3 Гц, 1H), 4,10 (кв.д, J = 7,1, 1,5 Гц, 2H), 3,92 (д, J = 2,2 Гц, 3H), 3,76 (дд, J = 16,5, 8,5 Гц, 1H), 3,25 (дд, J = 16,5, 6,4 Гц, 1H), 2,72 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,47 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,13 (д, J = 1,9 Гц, 3H), 1,97 (пент, J = 7,4 Гц, 2H), 1,17 (тд, J = 7,2, 1,8 Гц, 3H).

Пример 9 и Пример 10 получали из промежуточного продукта **E9C** в соответствии со способом, описанным в Примере 7. Пример 9: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (дд, J = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,02 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 3,23 (д, J = 23,7 Гц, 3H), 2,88 (м, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,62 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 2,43 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,78 - 1,67 (м, 3H), 1,22 (м, 2H). LCMS (m/z) = 472,0 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2,6. Пример 10: ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (с, 1H), 8,25 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,77 (дд, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,99 - 6,88 (м, 1H), 6,76 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,09 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,25 - 3,12 (м, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,82 - 2,70 (м, 2H), 2,65 (дд, J = 10,2, 6,0 Гц, 1H), 2,55 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,76 (с, 1H), 1,73 (д, J = 6,3 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 472,0 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 160.

Пример 11

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E11A**: К раствору 5-бромпиразоло[4,3-*b*]пиридина (0,4395 г, 2,22 ммоль) и 3,4-дигидро-2*H*-пирана (0,25 мл, 2,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,1 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (38 мг, 0,222 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (3×8 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной флэш-хроматографии с получением **E11A** (527 мг, 84%). ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,19 (д, $J = 1,0$ Гц, 1H), 7,89 (дд, $J = 8,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,75 (дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 3,99 (дтд, $J = 11,7, 4,0, 1,4$ Гц, 1H), 3,81 - 3,71 (м, 1H), 2,56 - 2,42 (м, 1H), 2,20 - 2,10 (м, 2H), 1,87 - 1,67 (м, 3H).

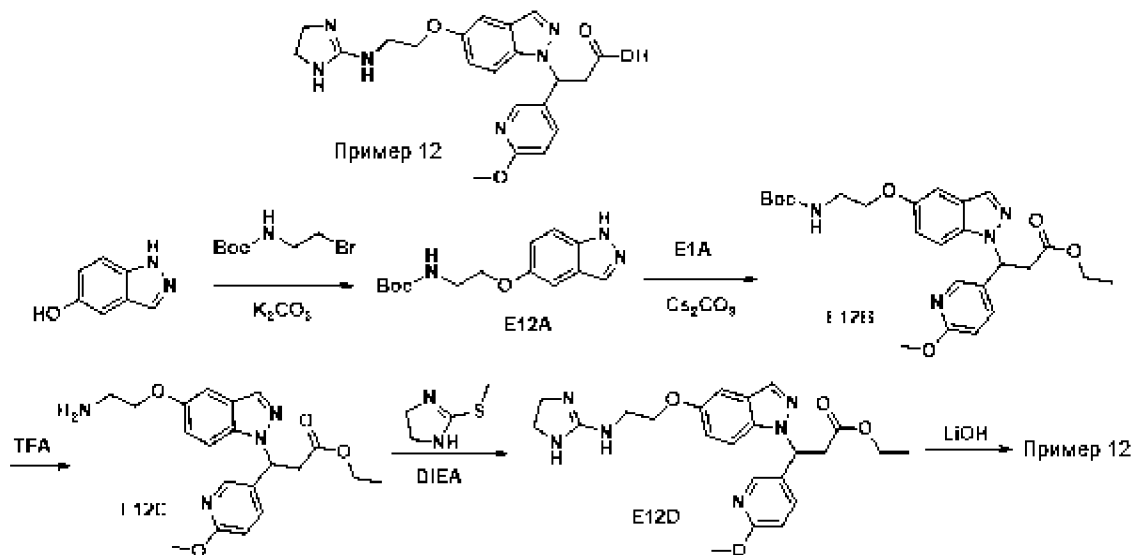
Промежуточный продукт **E11B**: Смесь промежуточного продукта **E11A** (284 мг, 1,021 ммоль), 1,10-фенантролина (30,7 мг, 0,170 ммоль), йодида меди(I) (16,2 мг, 0,085 ммоль) и Cs_2CO_3 (416 мг, 1,276 ммоль) в толуоле (1,1 мл) дегазировали аргоном в течение 10 мин. Затем, смесь герметизировали и нагревали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии (с использованием 10% EtOAc в гексанах) с получением **E11B** (90 мг, 22%). LCMS (ES): m/z 480,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточный продукт **E11C**: К раствору **E11B** (90 мг, 0,19 ммоль) в MeOH (164 мкл) добавляли раствор HCl в диоксане (4 М, 1 мл, 4 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 48 ч, смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 85% A:15% B до 0% A:100% B (A = 90% H_2O /10% ACN + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% ACN/10% H_2O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением **E11C** (10 мг, 18%). LCMS (ES): m/z 296,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 11 получали из промежуточного продукта **E11C** в соответствии со способом, описанным в Примере 3. ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{MeOH-}d_4$) δ 8,23 - 8,19 (м, 0H), 8,15 (д, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 (дд, $J = 8,7, 2,6$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,62 (д, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,17 (дд, $J = 9,8, 5,1$ Гц, 1H), 4,65 (ддт, $J = 14,6, 11,5, 5,7$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,67 (дд, $J = 16,5, 9,8$ Гц, 1H), 3,47 - 3,40 (м, 2H), 3,20 (дд, $J = 16,6, 5,1$ Гц, 1H), 3,13 (т, $J = 6,1$ Гц, 2H), 2,67 (д, $J = 11,3$ Гц, 2H), 1,85 (пент, $J = 6,0$ Гц, 2H). LCMS (m/z) = 475,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. IC_{50} в отношении $\alpha\text{V}\beta 6$ человека (нМ) = 120.

Пример 12

3-(5-(2-((4,5-Дигидроимидазол-2-ил)амино)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E12A**: К раствору 1H-индазол-5-ола (1 г, 7,46 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K₂CO₃ (2,06 г, 14,91 ммоль), а затем *трет*-бутил-(2-бромэтил)-карбамат (2,01 г, 8,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 суток. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 5 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), а затем соевым раствором (10 мл). Слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30×100 мм; градиент от 85% A:15% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% ACN + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% ACN/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением **E12A** (526 мг, 1,897 ммоль, выход 25,4%). LCMS (ES): m/z 278,2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Промежуточный продукт **E12B**: К раствору **E12A** (75 мг, 0,270 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) добавляли карбонат цезия (264 мг, 0,811 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин при к.т. Затем, добавляли Промежуточный продукт **E1A** (56,0 мг, 0,270

ммоль), и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли MeCN, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 85% A:15% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% ACN + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% ACN/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением **E12B** (53 мг, 0,089 ммоль, выход 32,7%). LCMS (ES): m/z 485,1 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E12C**: К раствору Промежуточного продукта **E12B** (53 мг, 0,089 ммоль) в DCM (0,7 мл) добавляли TFA (0,05 мл, 0,649 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли MeCN, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 85% A:15% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% ACN + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% ACN/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением Промежуточного продукта **E12C** (57 мг, 0,093 ммоль, выход 105%). LCMS (ES): m/z 385,1 [M+H]⁺.

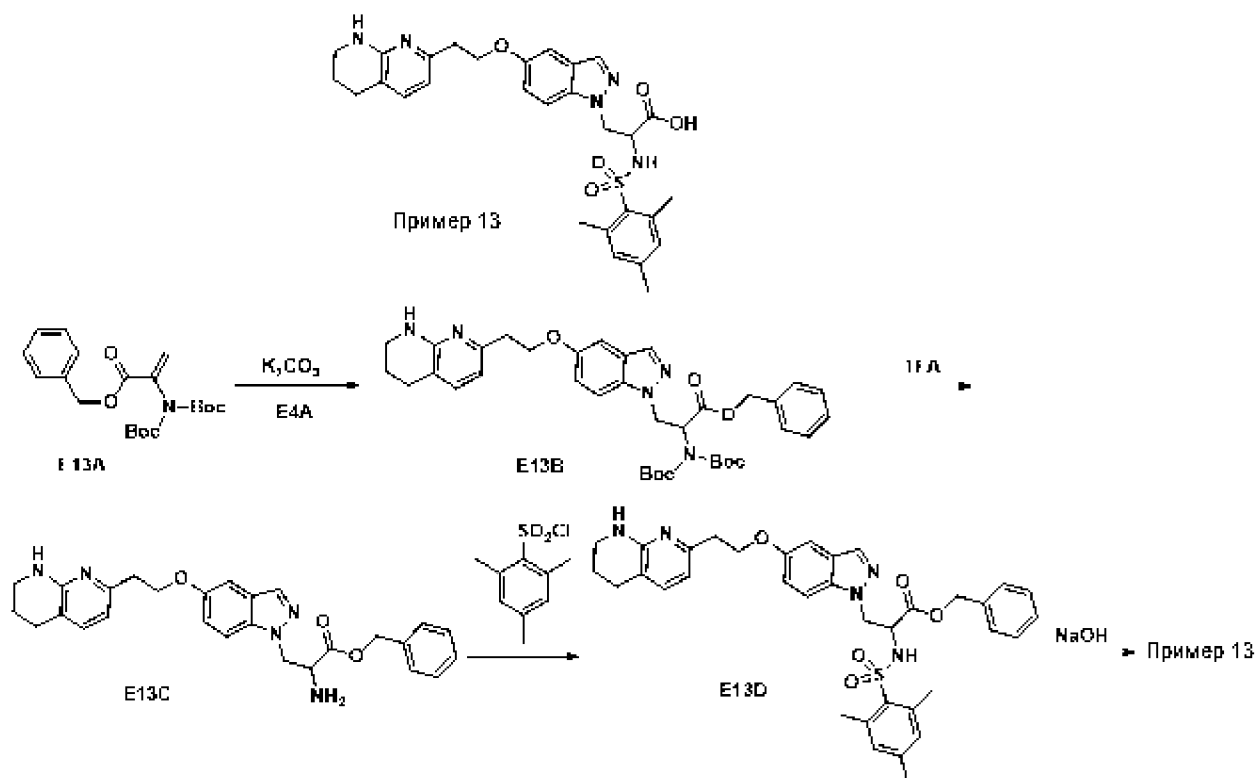
Промежуточный продукт **E12D**: Раствор **E12C** (57 мг, 0,093 ммоль), 2-(метилтио)-4,5-дигидроимидазола гидрохлорида (21,31 мг, 0,140 ммоль) и DIPEA (0,081 мл, 0,465 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревали до 150°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Неочищенный продукт очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 85% A:15% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% ACN + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% ACN/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением **E12D** (46 мг, 0,081 ммоль, выход 87%). LCMS (ES): m/z 453,4 [M+H]⁺.

Пример 12: К раствору Промежуточного продукта **E12D** (46 мг, 0,081 ммоль) в THF (1 мл) добавляли раствор LiOH (водный, 1н, 0,244 мл, 0,244 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 12-52% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 3 минут при 100% B; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера 12 (2,5 мг, 7,4%). ¹H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,94 (с, 1H), 7,66 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 2H), 6,99 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,21 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,19 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 2H), 3,69 - 3,52 (м, 3H), 3,51 - 3,39 (м, 3H), 3,16 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,97 - 1,85 (м, 2H). LCMS (m/z) = 501,4 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6

человека (нМ) = 2000.

Пример 13

3-(5-(2-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-2-((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E13B**: К раствору **E4A** (55,2 мг, 0,135 ммоль) и **E13A** (51,0 мг, 0,135 ммоль) в ацетонитриле (1,35 мл) добавляли K_2CO_3 (112 мг, 0,811 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь фильтровали, и промывали ацетонитрилом. Фильтрат концентрировали, и очищали остаток методом колоночной флэш-хроматографии с получением **E13B** (55 мг, 60%). LCMS (ES): m/z 672,8 $[M+H]^+$.

Промежуточный продукт **E13C**: К раствору **E13B** (54,9 мг, 0,082 ммоль) в CH_2Cl_2 (545 мкл) добавляли TFA (82 мкл, 1,062 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель удаляли, и использовали остаток в последующей реакции без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 472,5 $[M+H]^+$.

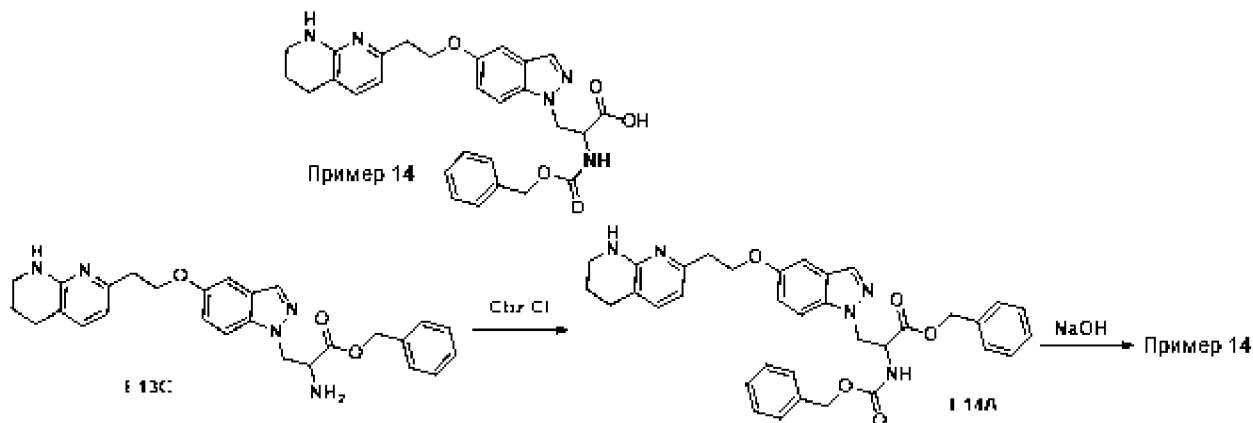
Промежуточный продукт **E13D**: К раствору Промежуточного продукта **E13C** (19 мг, 0,040 ммоль) в THF (403 мкл) добавляли Et_3N (22,46 мкл, 0,161 ммоль), а затем 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонилхлорид (9,1 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали методом препаративной HPLC (Sunfire 5 μ C18 30 $\times$ 100 мм; градиент от 95% A:5% B до 0% A:100% B (A = 90% H_2O /10% ACN + 0,1% TFA); (B = 90% ACN/10% H_2O + 0,1% TFA) в течение 10 мин; обнаружение при 220

нм) с получением **E13D** (4,4 мг, выход 17%). LCMS (ES): m/z 654,6 $[M+H]^+$.

Пример 13: К раствору Промежуточного продукта **E13D** (4,4 мг, 6,73 мкмоль) в MeOH (122 мкл) добавляли NaOH (водный, 1н, 20,2 мкл, 0,020 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали добавлением 1N HCl и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в 2 мл MeOH, фильтровали и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 19 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера **13** (1,5 мг, 32%). 1H -ЯМР (500 МГц, MeOH- d_4) δ 7,63 (с, 1H), 7,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,92 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,68 (с, 2H), 4,61 (дд, J = 14,3, 4,4 Гц, 1H), 4,47 (дд, J = 14,3, 8,1 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 4,15 (с, 1H), 3,49 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,15 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,66 (с, 2H), 2,36 (с, 5H), 2,16 (с, 3H), 1,93 (т, J = 6,0 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 564,4 ($M+H$) $^+$. IC₅₀ в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 320.

Пример 14

2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота



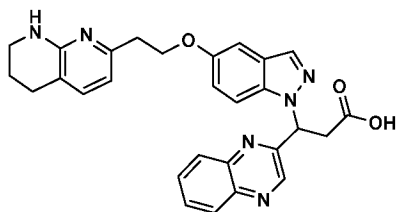
Промежуточный продукт E14A: К раствору бензил-2-амино-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропаноата (19 мг, 0,04 ммоль) в THF (403 мкл) добавляли бикарбонат натрия (водный, 1н, 201 мкл, 0,201 ммоль), а затем бензилкарбонохлоридат (6,87 мкл, 0,048 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество растворяли в 2 мл MeOH, фильтровали и очищали методом препаративной HPLC в следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0,1% TFA;

градиент: 20-100% В в течение 10 минут, затем выдерживание в течение 2 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Промежуточного продукта **E14A** (17,6 мг, 72%). ¹H-ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*₄) δ 7,88 (с, 1H), 7,59 (дт, J = 7,3, 1,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,31 - 7,12 (м, 11H), 6,98 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,16 - 5,00 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,81 - 4,66 (м, 3H), 4,31 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,48 (дд, J = 6,5, 4,8 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,98 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 606,7 (M+H)⁺.

Пример 14: К раствору **E14A** (бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропаноат) (17,6 мг, 0,029 ммоль) в MeOH (528 мкл) добавляли NaOH (водный, 87 мкл, 1н, 0,087 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь нейтрализовали добавлением HCl (водный, 1н, 87 мкл) и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 4 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; с получением Примера 14 (9,3 мг, 62%). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,28 (д, J = 7,0 Гц, 4H), 7,17 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 7,07 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,68 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 3,24 (с, 2H), 3,17 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,61 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,75 (т, J = 6,1 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 516,3 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 300.

Пример 15

(±)-3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановая кислота

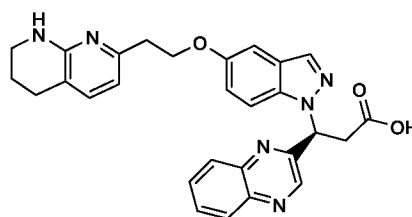
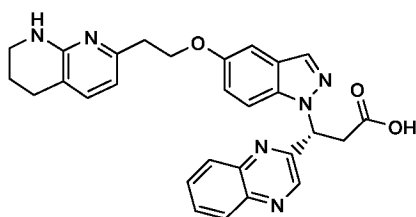


(±)-3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановую кислоту синтезировали в соответствии с методикой, описанной в Примере 3, с использованием Промежуточного продукта **E4A** и этил-(*E*)-3-(хиноксалин-2-ил)акрилата. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-*d*₄) δ 8,39 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 8,02 (дд, J = 9,5, 7,9 Гц, 2H), 7,91 - 7,78 (м, 2H), 7,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,62 (д, J

=5,5 Гц, 1H), 4,33 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,85 (д, J =17,5 Гц, 1H), 3,52 - 3,44 (м, 2H), 3,17 (т, J =6,0 Гц, 2H), 2,79 (т, J =6,3 Гц, 2H), 1,97 - 1,85 (м, 2H). LCMS (m/z) = 495,1 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 6,0; IC₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 270; IC₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,7; IC₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,31; и IC₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 1500.

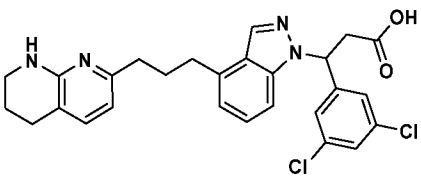
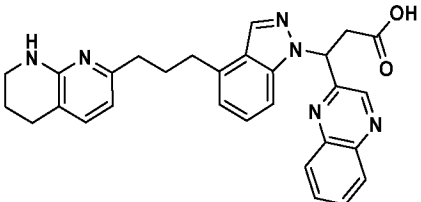
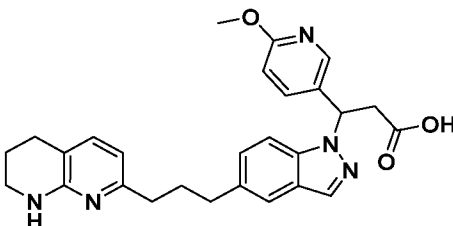
Пример 16 и Пример 17

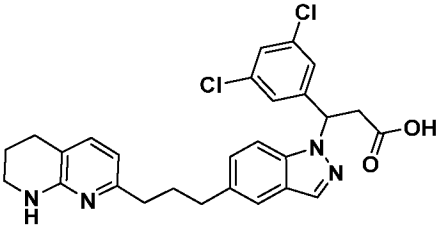
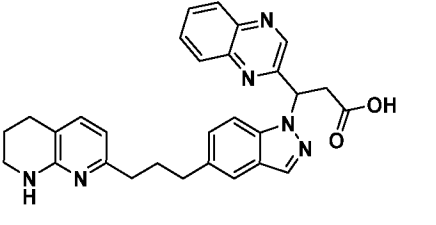
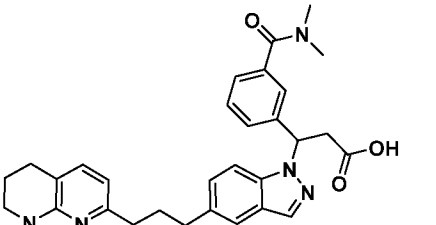
(R)-3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота и (S)-3-(хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота

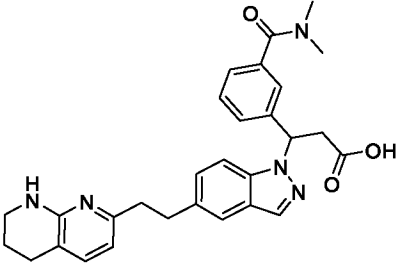
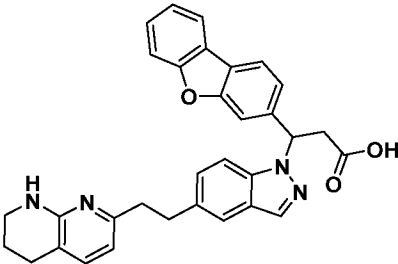
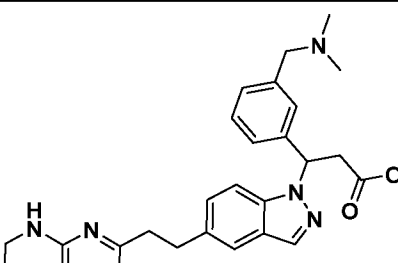


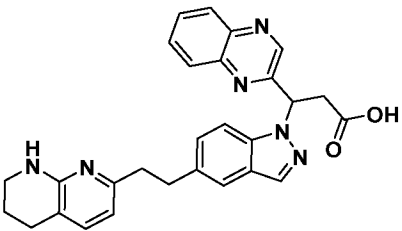
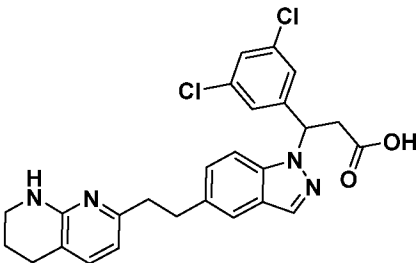
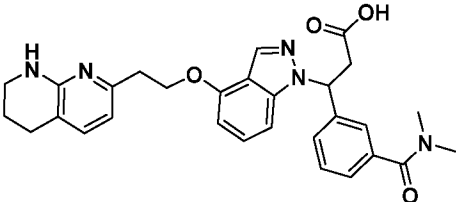
Пример 15 (60 мг) подвергали очистке методом препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralpak IA, 21×250 мм, 5 мкм, BPR давление: 120 бар, температура: 40°C, скорость потока: 45 мл/мин, подвижная фаза: CO₂/MeOH (60/40), длина волны детектора: 220 нм) с получением Примера 16 (15 мг) и Примера 17 (19 мг) в виде желтого твердого вещества. Энантиомерный избыток для Примера 16 и Примера 17 составлял ≥ 99,0%. Пример 16: IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 136,76. Пример 17: IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,2; IC₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 190; IC₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,1; IC₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,25; и Ни IC₅₀ в отношении тап αVβ8 человека (нМ) = 1900.

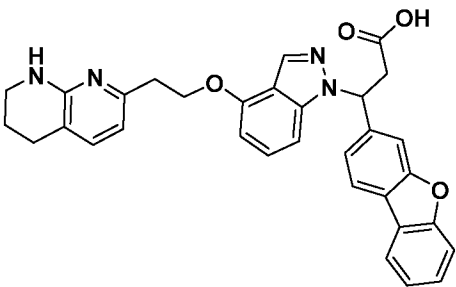
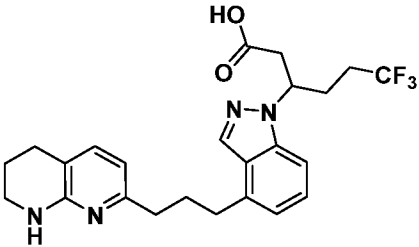
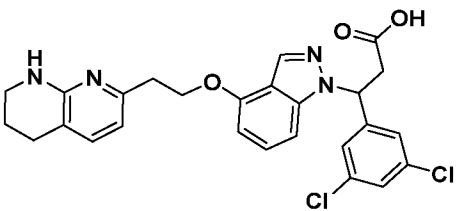
Следующие Примеры получали с использованием способов, аналогичных указанным в представленной ниже таблице.

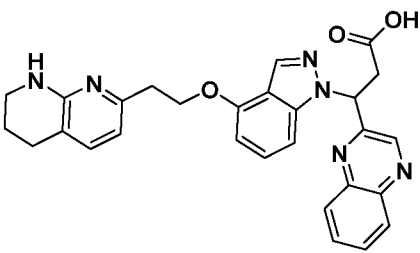
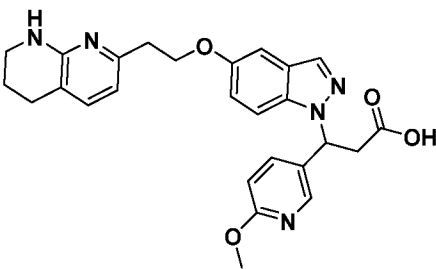
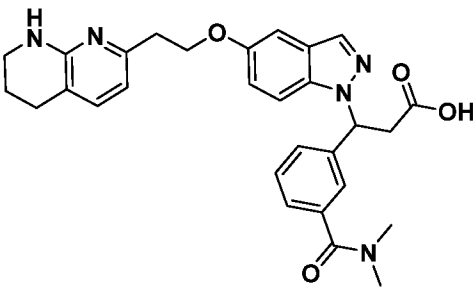
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
18	 3-(3,5-дихлорфенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 12,5, 4,6 Гц, 3H), 7,28 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,22 (дд, J = 10,1, 4,9 Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,23 (дд, J = 16,8, 4,8 Гц, 1H), 2,96 - 2,82 (м, 2H), 2,64 (т, J = 7,2 Гц, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,06 - 1,93 (м, 2H), 1,82 - 1,70 (м, 2H). LCMS (m/z) = 509,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2700.	Пример 1
19	 3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,07 (дд, J = 16,5, 7,9 Гц, 2H), 7,86 (дт, J = 13,2, 6,9 Гц, 2H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,96 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,62 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 3,21 (с, 2H), 2,88 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,55 (м, 2H), 2,47 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 1,96 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 1,90 (с, 1H), 1,78 - 1,66 (м, 2H). LCMS (m/z) = 493,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 220.	Пример 1
20	 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,21 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,21 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,17 - 6,08 (м, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,60 (ушир. с, 2H), 3,21 (ушир. с, 2H), 2,63 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,59 - 2,55 (м, 2H), 2,41 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,87 - 1,80 (м, 2H), 1,74 - 1,65 (м, 2H). LCMS (m/z) = 472,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 70.	Пример 1

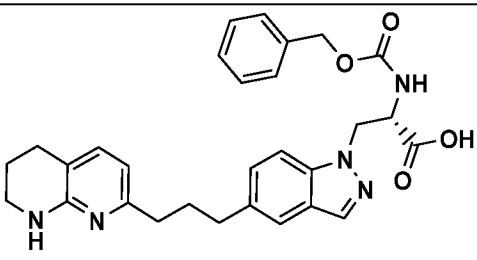
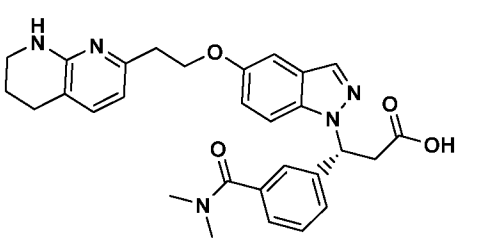
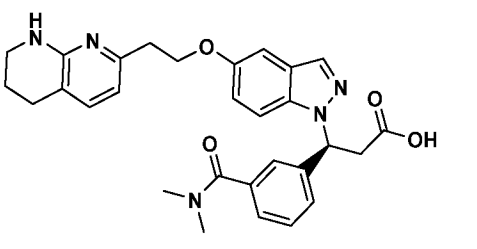
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
21	 3-(3,5-дихлорфенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,07 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,39 (с, 2H), 7,23 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,23 - 6,17 (м, 1H), 3,59 (ушир. с, 2H), 3,21 (ушир. с, 2H), 2,64 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,57 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,42 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,89 - 1,82 (м, 2H), 1,71 (д, J = 5,5 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 509,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 44.	Пример 1
22	 3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,04 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,83 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 6,56 (ушир. с, 1H), 6,29 - 6,15 (м, 2H), 3,21 (ушир. с, 2H), 2,72 - 2,62 (м, 2H), 2,58 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 1,93 - 1,82 (м, 4H), 1,73 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 509,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 190.	Пример 1
23	 3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,02 (ушир. с, 1H), 7,63 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 - 7,46 (м, 1H), 7,40 (ушир. с, 1H), 7,37 - 7,29 (м, 2H), 7,24 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,24 (д, J = 6,6 Гц, 2H), 3,21 (ушир. с, 2H), 2,93 (ушир. с, 3H), 2,78 (ушир. с, 3H), 2,64 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,42 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 1,96 - 1,83 (м, 4H), 1,77 - 1,68 (м, 2H). LCMS (m/z) = 512,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 61.	Пример 1

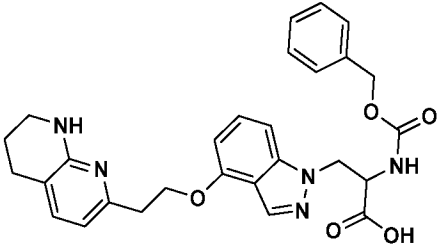
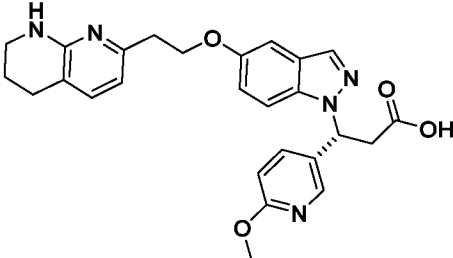
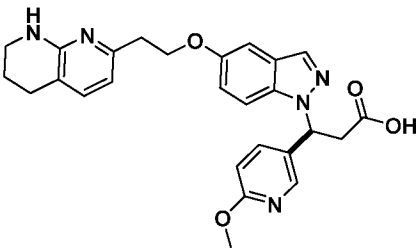
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
24	 3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-этил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,43 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,39 - 7,33 (м, 2H), 7,25 (т, J = 8,2 Гц, 2H), 6,27 - 6,17 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 2,96 (м, 4H), 2,79 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,55 (с, 6H), 1,77 (с, 2H), 1,24 (с, 2H). LCMS (m/z) = 458,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 130.	Пример 2
25	 3-(добензо[<i>b,d</i>]фуран-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 - 7,99 (м, 3H), 7,77 - 7,62 (м, 3H), 7,54 - 7,44 (м, 2H), 7,41 - 7,33 (м, 2H), 7,22 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,36 (ушир. с, 1H), 6,26 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,68 (ушир. с, 1H), 3,22 (ушир. с, 2H), 2,98 - 2,87 (м, 2H), 2,71 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,73 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 517,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 530.	Пример 2
26	 3-(3-((диметиламино)метил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,58 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,21 (д, J = 4,0 Гц, 3H), 7,12 (ушир. с, 1H), 7,01 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,27 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,14 (дд, J = 9,5, 4,9 Гц, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,23 (ушир. с, 2H), 3,18 - 3,11 (м, 1H), 2,98 - 2,90 (м, 2H), 2,78 - 2,68 (м, 2H), 2,59 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,07 (с, 5H), 1,90 (с, 3H), 1,74 (д, J = 8,3 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 484,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 120.	Пример 2

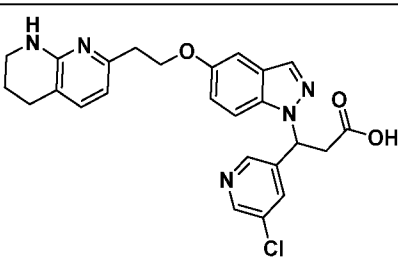
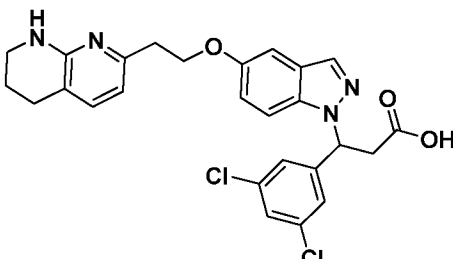
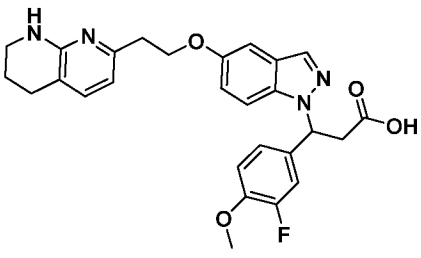
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
27	 3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,12 - 7,98 (м, 3H), 7,85 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 7,75 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,59 (ушир. с, 1H), 6,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,50 (ушир. с, 2H), 3,23 (ушир. с, 2H), 2,95 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,79 - 2,70 (м, 2H), 2,59 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,73 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 479,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 240.	Пример 2
28	 3-(3,5-дихлорфенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 - 8,02 (м, 1H), 7,71 (ушир. д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,56 - 7,50 (м, 1H), 7,50 - 7,44 (м, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,26 (ушир. д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 1H), 6,29 (ушир. д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,24 (ушир. д, J = 9,0, 5,3 Гц, 1H), 3,22 - 3,14 (м, 2H), 3,04 (ушир. д, J = 7,6 Гц, 1H), 2,99 - 2,92 (м, 2H), 2,86 (ушир. д, J = 7,9 Гц, 1H), 2,81 - 2,69 (м, 2H), 2,60 (ушир. т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,80 - 1,71 (м, 1H). LCMS (m/z) = 495,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 210.	Пример 2
29	 3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,43 - 7,23 (м, 6H), 6,77 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,18 (д, J = 9,8, 4,7 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,22 - 3,11 (м, 6H), 2,93 (ушир. с, 3H), 2,79 (ушир. с, 3H), 2,75 - 2,68 (м, 2H), 1,80 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 514,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1500.	Пример 2

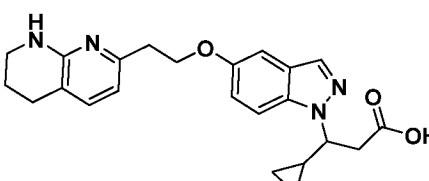
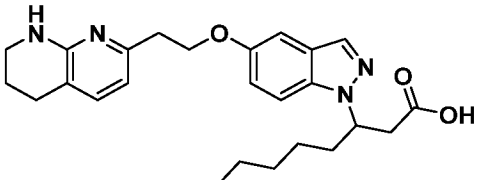
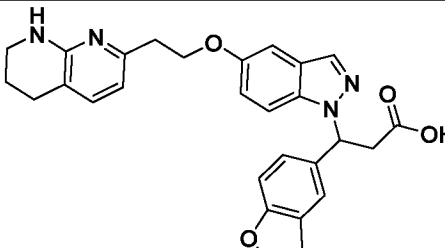
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
30	 3-(дибензо[<i>b,d</i>]фуран-3-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 - 7,98 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 2H), 7,30 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,25 - 7,18 (м, 1H), 7,06 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 9,8, 4,6 Гц, 1H), 4,35 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,69 (дд, J = 16,5, 10,1 Гц, 1H), 3,22 (ушир. с, 2H), 2,95 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,80 - 1,65 (м, 2H). LCMS (m/z) = 532,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1200.	Пример 3
31	 6,6,6-трифтор-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)гексановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,20 (с, 1H), 7,58 - 7,48 (м, 2H), 7,30 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 5,13 (ушир. с, 1H), 3,02 - 2,86 (м, 5H), 2,78 - 2,66 (м, 4H), 2,30 - 1,96 (м, 6H), 1,80 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 460,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3300.	Пример 1
32	 3-(3,5-дихлорфенил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,57 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,40 (д, J = 1,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,31 - 7,25 (м, 1H), 6,75 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,60 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,21 (дд, J = 10,1, 4,6 Гц, 1H), 4,38 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,56 (дд, J = 16,8, 10,1 Гц, 1H), 3,17 (т, J = 5,6 Гц, 3H), 2,71 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 1,80 (д, J = 5,5 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 511,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1300.	Пример 3

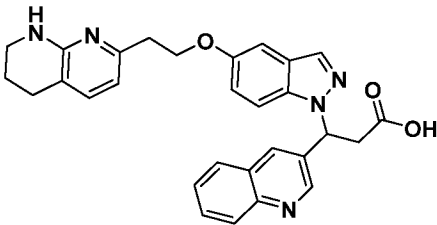
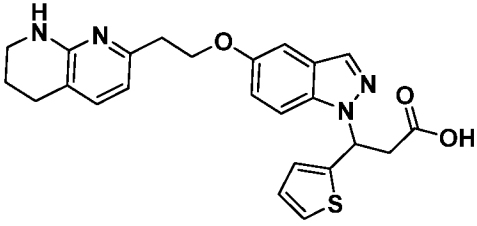
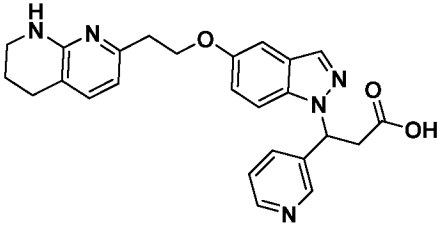
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
33	 3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,64 (с, 1H), 8,10 - 8,04 (м, 3H), 7,87 (квинт, J = 6,8 Гц, 2H), 7,45 (ушир. с, 1H), 7,43 (ушир. д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (ушир. д, J = 7,0 Гц, 1H), 6,66 - 6,58 (м, 2H), 4,40 (ушир. т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,72 (дд, J = 16,8, 5,7 Гц, 1H), 3,61 - 3,52 (м, 1H), 3,13 (ушир. с, 2H), 2,71 - 2,65 (м, 2H), 1,81 - 1,75 (м, 2H). LCMS (m/z) = 495,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1600.	Пример 3
34	 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,26 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (дд, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,35 - 7,28 (м, 2H), 7,06 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,06 (дд, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,73 (дд, J = 16,6, 8,7 Гц, 1H), 3,48 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,29 (дд, J = 16,6, 5,6 Гц, 1H), 3,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,92 (квинт, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 474,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 12; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 95; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,5; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,38; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 1300.	Пример 3
35	 3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,93 (с, 1H), 7,46 - 7,44 (м, 1H), 7,44 - 7,42 (м, 1H), 7,37 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,30 - 7,26 (м, 2H), 7,02 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,92 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,24 (дд, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 4,16 - 4,03 (м, 2H), 3,62 (дд, J = 15,9, 9,5 Гц, 1H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 3,19 (дд, J = 15,9, 5,4 Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,95 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,86 (с, 3H), 2,70 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,89 - 1,81 (м, 2H). LCMS (m/z) = 514,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 17.	Пример 3

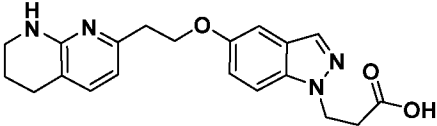
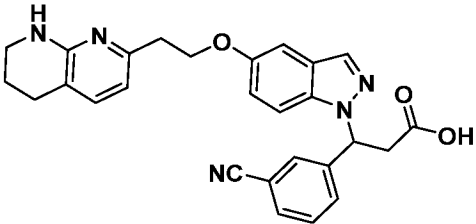
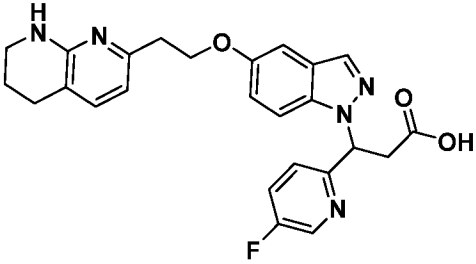
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
36	 (S)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,12 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 - 7,14 (м, 7H), 7,14 - 7,03 (м, 2H), 6,28 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,62 (м, 4H), 3,23 (с, 3H), 2,60 (т, J = 6,5 Гц, 3H), 2,45 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 1,89 (д, J = 14,9 Гц, 5H). LCMS (m/z) = 514,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 77.	Пример 4
37	 (R)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,95 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 2H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,26 (дд, J = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 4,11 (ддт, J = 25,1, 9,7, 6,4 Гц, 2H), 3,64 (дд, J = 16,0, 9,4 Гц, 1H), 3,43 - 3,38 (м, 2H), 3,21 (дд, J = 16,0, 5,5 Гц, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,96 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,72 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,88 (д.кв, J = 6,9, 5,7 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 514,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1100.	Пример 16 и 17
38	 (S)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,95 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,50 - 7,43 (м, 2H), 7,39 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,35 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 2H), 7,04 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,26 (дд, J = 9,5, 5,4 Гц, 1H), 4,11 (ддт, J = 25,1, 9,7, 6,4 Гц, 2H), 3,64 (дд, J = 16,0, 9,4 Гц, 1H), 3,43 - 3,38 (м, 2H), 3,21 (дд, J = 16,0, 5,5 Гц, 1H), 3,07 (с, 3H), 2,96 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,72 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,88 (д.кв, J = 6,9, 5,7 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 514,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,2.	Пример 16 и 17

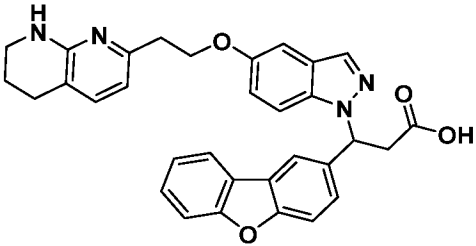
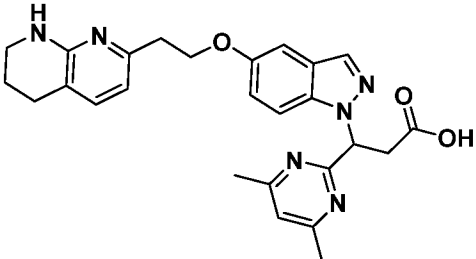
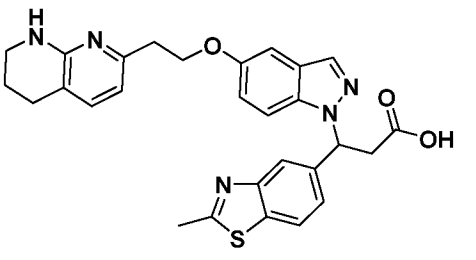
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
39	 2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,22 (с, 1H), 7,41 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,33 - 7,05 (м, 6H), 6,63 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,41 - 6,33 (м, 1H), 5,12 - 4,94 (м, 2H), 4,85 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 4,36 (кв, J = 6,0 Гц, 2H), 3,44 - 3,36 (м, 2H), 3,10 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,69 (д, J = 18,0 Гц, 3H), 1,86 (д, J = 6,4 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 516,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 340.	Пример 4
40	 (<i>R</i>)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,12 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,18 (дд, J = 9,1, 5,7 Гц, 1H), 4,19 - 4,01 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,56 (дд, J = 15,7, 9,0 Гц, 1H), 3,41 - 3,34 (м, 2H), 3,15 (дд, J = 15,7, 5,6 Гц, 1H), 2,94 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,68 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,89 - 1,79 (м, 2H). LCMS (m/z) = 474,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 210.	Пример 16 и 17
41	 (<i>S</i>)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,11 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,68 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,69 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,18 (дд, J = 9,2, 5,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,04 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,55 (дд, J = 15,8, 9,2 Гц, 1H), 3,41 - 3,34 (м, 2H), 3,15 (дд, J = 15,9, 5,8 Гц, 1H), 2,94 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,85 (дт, J = 11,7, 6,0 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 474,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 6,2; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 83; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,3; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,22; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 510.	Пример 16 и 17

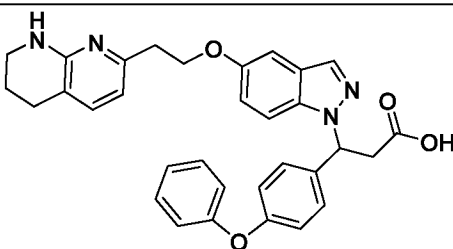
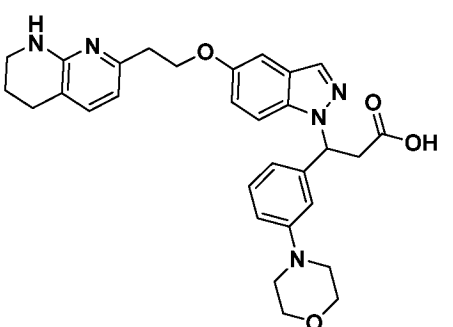
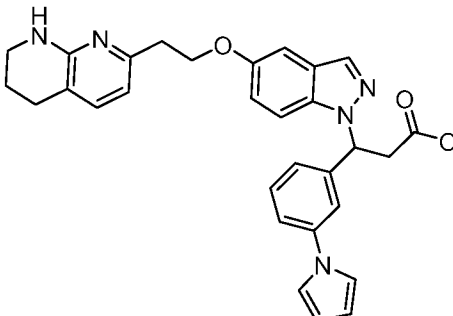
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
42	 3-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,46 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 2H), 7,19 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,29 (дд, J = 9,5, 5,5 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,69 (дд, J = 16,7, 9,7 Гц, 1H), 3,52 - 3,45 (м, 2H), 3,16 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 477,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,4.	Пример 3
43	 3-(3,5-дихлорфенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,02 (с, 1H), 7,71 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,49 (т, J = 1,9 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 7,18 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,31 (ушир. с, 1H), 6,23 (дд, J = 10,0, 5,0 Гц, 1H), 4,24 (тд, J = 6,9, 1,3 Гц, 2H), 3,56 (дд, J = 16,7, 10,0 Гц, 1H), 3,25 - 3,18 (м, 3H), 2,89 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,80 - 1,68 (м, 2H). LCMS (m/z) = 511,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3,2.	Пример 5
44	 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,97 (с, 1H), 7,64 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,27 - 7,15 (м, 3H), 7,11 - 7,02 (м, 2H), 6,97 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 6,11 (дд, J = 10,0, 5,0 Гц, 1H), 4,24 (тд, J = 6,6, 1,8 Гц, 2H), 3,80 - 3,71 (м, 3H), 3,56 (дд, J = 16,6, 10,0 Гц, 1H), 3,15 (дд, J = 16,6, 5,0 Гц, 1H), 2,96 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,64 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 2H). LCMS (m/z) = 490,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 8,71.	Пример 3

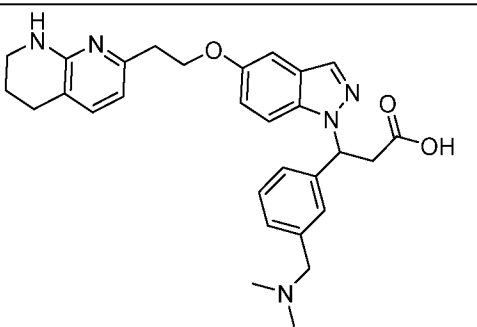
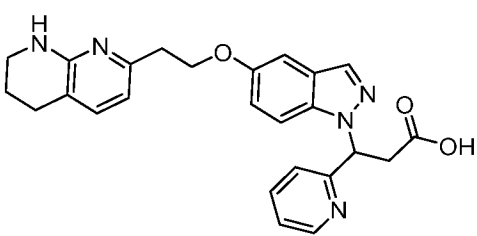
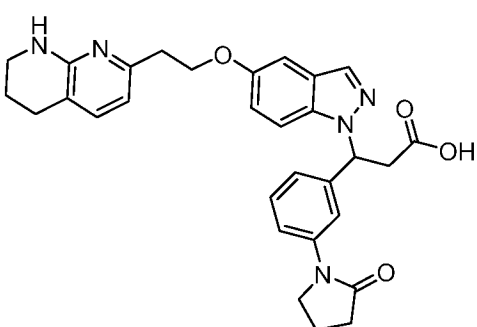
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
45	 3-циклопропил-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (с, 1H), 7,56 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J =9,2 Гц, 1H), 7,13 (д, J =2,1 Гц, 1H), 7,02 (дд, J =9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J =7,3 Гц, 1H), 4,34 (тд, J =9,6, 4,6 Гц, 1H), 4,28 (тд, J =6,0, 1,4 Гц, 2H), 3,51 - 3,45 (м, 2H), 3,26 (дд, J =16,2, 9,8 Гц, 1H), 3,14 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,06 (дд, J =16,0, 4,6 Гц, 1H), 2,80 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,88 (м, 2H), 1,50 - 1,39 (м, 1H), 0,72 - 0,60 (м, 1H), 0,47 - 0,34 (м, 2H), 0,28 (д.кв, J =9,6, 4,7 Гц, 1H). LCMS (m/z) = 406,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2300.	Пример 3
46	 3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)октановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,94 (с, 1H), 7,60 - 7,49 (м, 2H), 7,15 (д, J =2,1 Гц, 1H), 7,04 (дд, J =9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,72 (д, J =7,3 Гц, 1H), 4,29 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,50 - 3,47 (м, 2H), 3,15 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,03 (дд, J =16,2, 9,2 Гц, 1H), 2,88 (дд, J =16,2, 4,9 Гц, 1H), 2,81 (т, J =6,2 Гц, 2H), 2,09 - 1,99 (м, 1H), 1,94 (дт, J =11,7, 6,0 Гц, 2H), 1,90 - 1,80 (м, 1H), 1,27 - 1,04 (м, 6H), 0,88 - 0,80 (м, 1H), 0,79 - 0,73 (м, 3H). LCMS (m/z) = 437,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 330.	Пример 3
47	 3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (с, 1H), 7,48 - 7,41 (м, 2H), 7,17 - 7,09 (м, 2H), 7,05 (дд, J =8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,97 (дд, J =9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,67 - 6,57 (м, 2H), 6,08 (дд, J =9,6, 5,2 Гц, 1H), 4,47 (тд, J =8,7, 1,0 Гц, 2H), 4,23 (т, J =6,3 Гц, 2H), 3,62 (дд, J =16,4, 9,7 Гц, 1H), 3,49 - 3,39 (м, 2H), 3,20 - 3,04 (м, 5H), 2,75 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,89 (дт, J =11,7, 6,1 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 485,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 7,0.	Пример 3

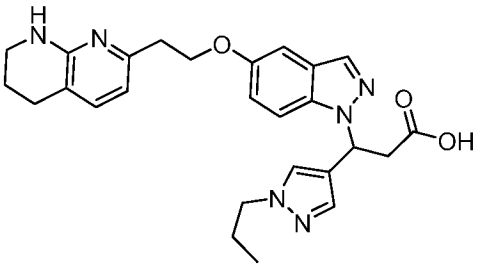
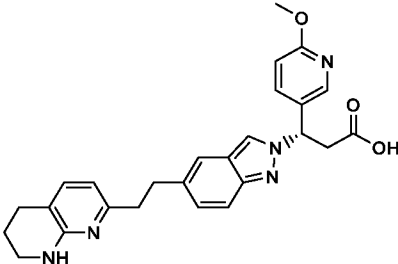
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
48	 3-(Хинолин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,81 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J =2,0 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99 - 7,87 (м, 2H), 7,81 - 7,73 (м, 1H), 7,66 - 7,53 (м, 3H), 7,19 (д, J =2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J =9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,47 (дд, J =9,2, 5,4 Гц, 1H), 4,30 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,79 (с, 1H), 3,52 - 3,41 (м, 3H), 3,21 - 3,11 (м, 2H), 2,77 (т, J =6,0 Гц, 2H), 1,90 (дт, J =11,7, 6,1 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 494,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,5; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 270; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 3,8; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,54; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 4400.	Пример 3
49	 3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)-3-(тиофен-2-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,69 (д, J =9,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J =5,0, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J =6,1, 2,9 Гц, 2H), 7,05 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,00 (дд, J =9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,91 (дд, J =5,0, 3,5 Гц, 1H), 6,46 (дд, J =9,7, 5,1 Гц, 1H), 6,37 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,31 (ушир. с, 1H), 4,24 (т, J =6,9 Гц, 2H), 3,59 (дд, J =16,3, 9,8 Гц, 1H), 3,26 - 3,20 (м, 3H), 2,90 (т, J =6,8 Гц, 2H), 2,61 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,75 (квинт, J =6,0 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 449,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 33.	Пример 3
50	 3-(Пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,57 (с, 1H), 8,47 (д, J =4,7 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, J =7,7 Гц, 1H), 7,65 - 7,53 (м, 2H), 7,46 (дд, J =7,7, 5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J =2,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J =9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J =7,4 Гц, 1H), 6,30 (дд, J =9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,31 (т, J =5,9 Гц, 2H), 3,71 (дд, J =16,8, 9,4 Гц, 1H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 3,38 - 3,33 (м, 1H), 3,17 (т, J =5,8 Гц, 2H), 2,80 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,93 (квинт, J =5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 444,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 80.	Пример 3

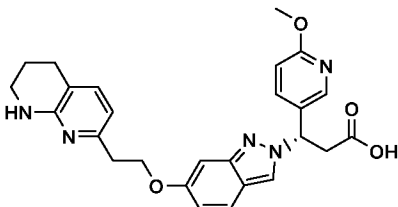
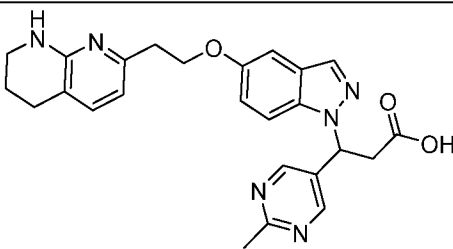
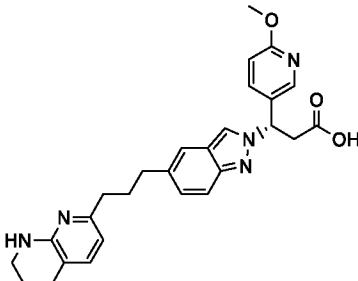
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
51	 3-(5-(2-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокс)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,90 (с, 1H), 7,55 (д, J =9,0 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (д, J =7,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J =9,3 Гц, 1H), 6,38 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,27 (ушир. с, 1H), 4,52 (т, J =6,4 Гц, 2H), 4,23 (т, J =6,6 Гц, 2H), 3,23 (ушир. с, 2H), 2,89 (т, J =6,5 Гц, 2H), 2,80 (т, J =6,4 Гц, 2H), 2,66 - 2,57 (м, 2H), 1,74 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 367,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2500.	Пример 3
52	 3-(3-Цианофенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокс)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,70 - 7,55 (м, 4H), 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 7,07 (д, J =7,9 Гц, 1H), 6,73 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,20 (ушир. с, 1H), 4,31 (т, J =5,9 Гц, 2H), 3,54 - 3,43 (м, 2H), 3,16 (т, J =5,7 Гц, 2H), 2,80 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,93 (дт, J =11,7, 6,1 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 468,0 (M+H) ⁺ .	Пример 3
53	 3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокс)-1H-индазол-1-ил)пропановой трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,38 (д, J =2,7 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,54 - 7,37 (м, 2H), 7,16 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,13 (д, J =2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J =8,9, 4,3 Гц, 1H), 6,99 (д, J =10,8 Гц, 1H), 6,48 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,33 (т, J =7,2 Гц, 1H), 4,24 (т, J =6,7 Гц, 2H), 3,43 - 3,35 (м, 4H), 2,98 (т, J =6,7 Гц, 2H), 2,70 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 2H). LCMS (m/z) = 462,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 150.	Пример 3

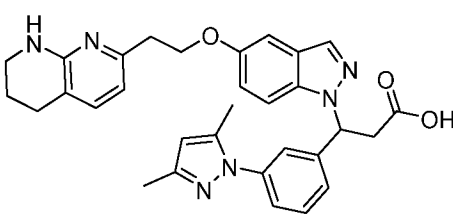
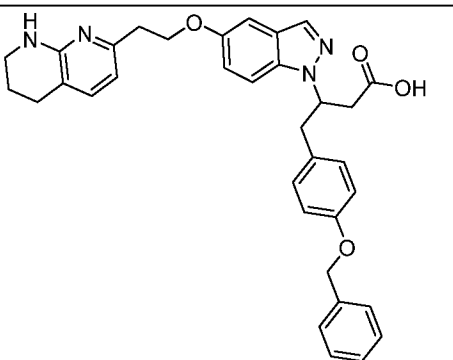
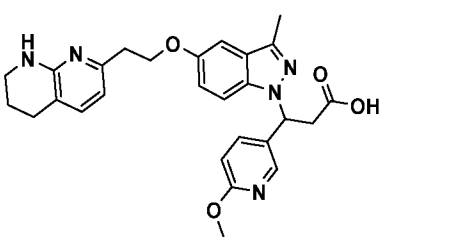
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
54	 3-(дibenzo[<i>b,d</i>]фуран-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,09 - 8,05 (м, 1H), 8,04 - 8,00 (м, 2H), 7,73 - 7,63 (м, 3H), 7,49 (ддд, J = 8,4, 7,2, 1,4 Гц, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,17 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,38 - 6,32 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,28 - 4,18 (м, 2H), 3,70 (дд, J = 16,6, 10,0 Гц, 1H), 3,24 - 3,18 (м, 2H), 2,88 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,78 - 1,68 (м, 2H). LCMS (m/z) = 533,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 30.	Пример 3
55	 3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,87 (д, J = 0,6 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,18 - 7,11 (м, 2H), 7,06 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,14 (дд, J = 8,0, 6,8 Гц, 1H), 4,24 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,57 (дд, J = 16,7, 6,5 Гц, 1H), 3,38 - 3,34 (м, 1H), 3,26 - 3,19 (м, 2H), 2,90 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,33 (с, 6H), 1,81 - 1,69 (м, 2H). LCMS (m/z) = 473,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 920.	Пример 3
56	 3-(2-Метилбензо[<i>d</i>]тиазол-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 6,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,28 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 6,18 (ушир. с, 1H), 4,19 (ушир. с, 2H), 3,21 (ушир. с, 2H), 3,06 (дд, J = 15,9, 5,8 Гц, 1H), 2,86 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,72 (с, 3H), 2,58 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,72 (ушир. с, 2H). LCMS (m/z) = 514,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,1.	Пример 3

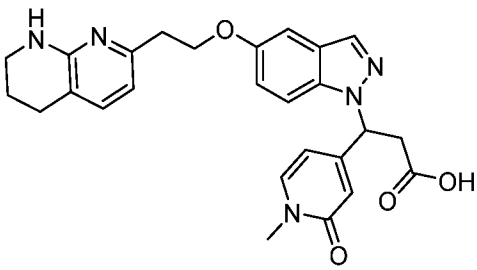
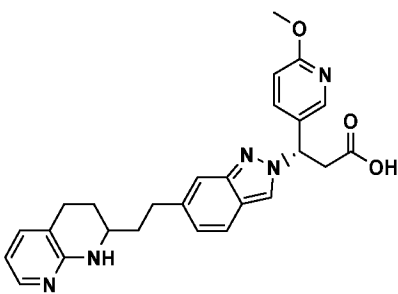
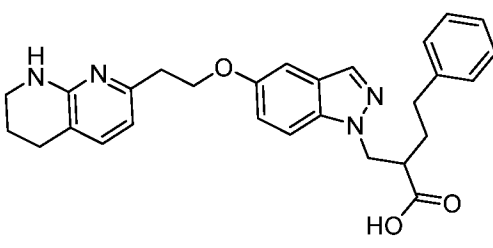
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
57	 3-(4-Феноксифенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксипропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (с, 1H), 7,59 - 7,51 (м, 1H), 7,42 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,22 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 7,11 - 6,98 (м, 3H), 6,89 - 6,79 (м, 4H), 6,74 - 6,66 (м, 1H), 6,14 (дд, J = 9,6, 5,2 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,53 - 3,42 (м, 2H), 3,14 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,98 - 1,84 (м, 2H). LCMS (m/z) = 535,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 11.	Пример 3
58	 3-(3-Морфолинофенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксипропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,01 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 18,3, 8,7 Гц, 2H), 7,12 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,83 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,72 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,00 (дд, J = 9,2, 4,3 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,85 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,79 (дд, J = 16,4, 9,2 Гц, 1H), 3,50 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,31 (дд, J = 16,4, 4,3 Гц, 1H), 3,24 - 3,17 (м, 2H), 3,11 (кв, J = 4,5 Гц, 4H), 2,76 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,98 - 1,88 (м, 2H). LCMS (m/z) = 528,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1,7.	Пример 3
59	 3-(3-(1H-Пиррол-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксипропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (с, 1H), 7,50 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,35 - 7,27 (м, 2H), 7,16 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 7,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J = 2,2 Гц, 2H), 6,99 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,28 - 6,19 (м, 3H), 4,24 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,54 - 3,44 (м, 1H), 3,41 - 3,35 (м, 1H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,89 - 1,80 (м, 2H). LCMS (m/z) = 508,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1,2.	Пример 3

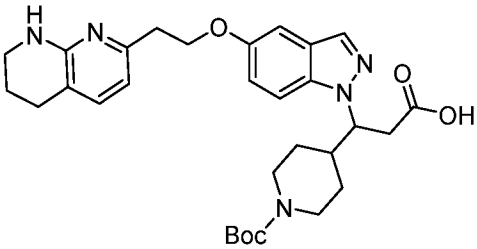
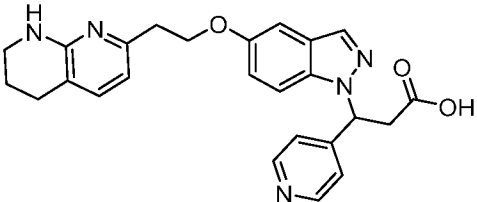
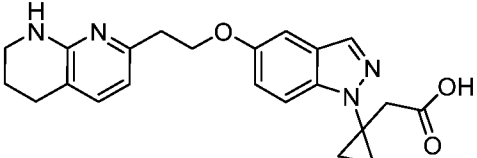
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
60	 3-(3-((диметиламино)метил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (д, J =0,5 Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (м, 2H), 7,39 - 7,30 (м, 2H), 7,29 - 7,24 (м, 1H), 7,18 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J =2,1 Гц, 1H), 6,97 (дд, J =9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,49 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,22 (т, J =7,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J =6,7 Гц, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,39 - 3,35 (м, 3H), 2,97 (т, J =6,7 Гц, 2H), 2,70 (т, J =6,3 Гц, 2H), 2,65 (с, 6H), 1,90 - 1,81 (м, 2H). LCMS (m/z) = 500,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,1.	Пример 3
61	 3-(Пиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,51 (д, J =4,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,66 (т, J =7,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J =8,9 Гц, 1H), 7,29 - 7,23 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,07 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,97 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J =7,9 Гц, 1H), 6,38 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,23 - 6,14 (м, 1H), 4,22 (т, J =6,6 Гц, 2H), 3,56 (ушир. с, 1H), 3,50 - 3,40 (м, 1H), 3,23 (ушир. с, 2H), 2,89 (т, J =6,6 Гц, 2H), 2,60 (т, J =6,0 Гц, 2H), 1,81 - 1,66 (м, 2H). LCMS (m/z) = 444,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 80.	Пример 3
62	 3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,94 (д, J =0,6 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (м, 2H), 7,51 - 7,43 (м, 2H), 7,29 (т, J =7,9 Гц, 1H), 7,16 (д, J =2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,00 (дд, J =9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,74 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,16 (дд, J =9,9, 5,0 Гц, 1H), 4,31 (т, J =6,0 Гц, 2H), 3,88 - 3,81 (м, 2H), 3,72 (дд, J =16,6, 9,9 Гц, 1H), 3,52 - 3,44 (м, 2H), 3,25 (дд, J =16,6, 5,0 Гц, 1H), 3,16 (т, J =5,9 Гц, 2H), 2,79 (т, J =6,2 Гц, 2H), 2,61 - 2,52 (м, 2H), 2,20 - 2,09 (м, 2H), 1,98 - 1,86 (м, 2H). LCMS (m/z) = 526,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 37.	Пример 3

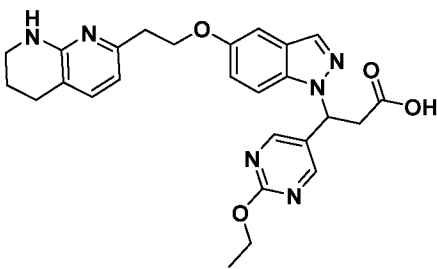
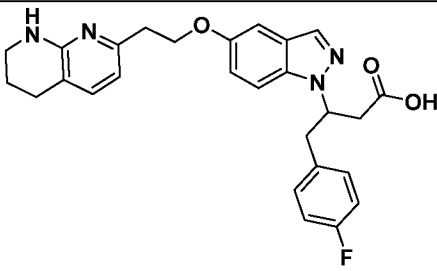
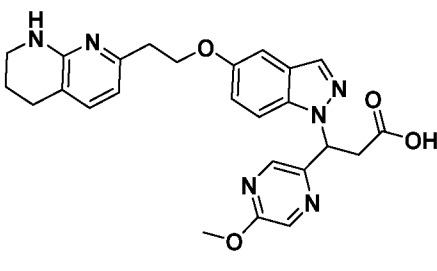
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
63	 3-(1-(Пропилпиразол-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,89 (с, 1H), 7,56 - 7,51 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,21 (дд, J = 8,4, 6,4 Гц, 1H), 4,19 (кв, J = 6,3 Гц, 2H), 3,99 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,41 - 3,36 (м, 2H), 3,21 - 3,12 (м, 1H), 2,97 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 2,71 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,91 - 1,83 (м, 2H), 1,82 - 1,72 (м, 2H), 0,83 (т, J = 7,4 Гц, 3H). LCMS (m/z) = 475,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 55.	Пример 3
64	 (S)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,24 (д, J = 0,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,46 (дт, J = 9,0, 0,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 2H), 7,06 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 6,73 (дд, J = 8,7, 0,7 Гц, 1H), 6,32 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,14 (дд, J = 9,3, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,48 (дд, J = 15,8, 9,3 Гц, 1H), 3,39 (дд, J = 6,5, 4,7 Гц, 2H), 3,17 (дд, J = 15,8, 6,0 Гц, 1H), 2,91 - 2,78 (м, 4H), 2,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,91 - 1,83 (м, 2H). LCMS (m/z) = 458,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 19.	Пример 7

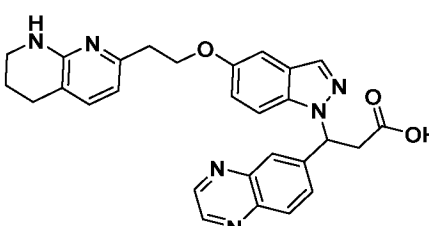
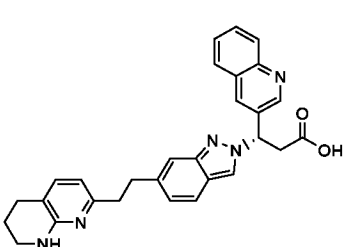
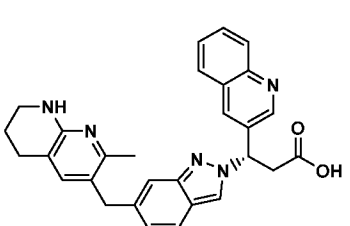
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
65	 (S)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,25 (с, 1H), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 9,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,82 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,08 (дд, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 4,16 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,49 (дд, J = 16,0, 9,3 Гц, 1H), 3,40 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,18 (дд, J = 15,9, 5,9 Гц, 1H), 3,05 - 2,96 (м, 2H), 2,72 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,87 (пент, J = 6,1 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 474,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1,2; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 2300; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,4; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 1,0; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 2300.	Пример 6
66	 3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,63 (ушир. с, 1H), 8,83 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,39 - 7,31 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,01 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,13 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,73 (дд, J = 16,8, 8,0 Гц, 1H), 3,48 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,38 (дд, J = 16,9, 6,5 Гц, 1H), 3,17 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,81 - 2,70 (м, 5H), 1,92 (квинт, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 459,1 (M+H) ⁺ .	Пример 3
67	 (S)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,27 (с, 1H), 8,21 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,79 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,14 (дд, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,14 (дд, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,66 (дд, J = 16,7, 9,2 Гц, 1H), 3,38 - 3,33 (м, 2H), 2,77 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,70 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,61 (тд, J = 6,1, 2,7 Гц, 2H), 2,13 - 2,01 (м, 2H), 1,80 (пент, J = 6,2 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 472,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 740.	Пример 9

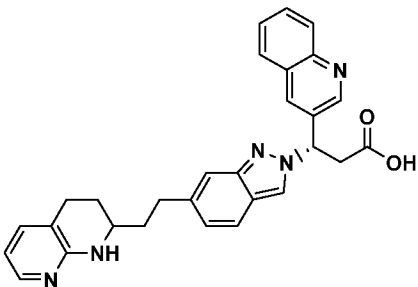
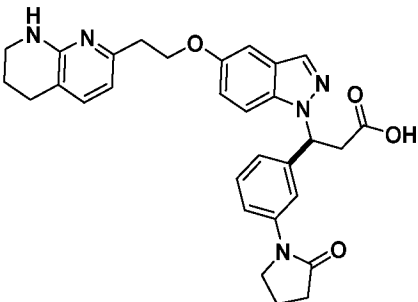
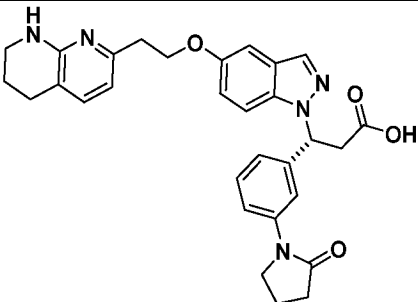
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
68	 3-(3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,92 (с, 1H), 7,48 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,28 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 6,99 (с, 1H), 6,91 (дд, J = 9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,28 (дд, J = 9,7, 5,0 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,12 - 4,04 (м, 1H), 4,04 - 3,96 (м, 1H), 3,66 (дд, J = 15,9, 9,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,34 (м, 2H), 3,20 (дд, J = 15,9, 5,0 Гц, 1H), 2,95 - 2,80 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,88 - 1,77 (м, 2H). LCMS (m/z) = 537,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1,5.	Пример 3
69	 4-(4-(Бензилокси)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)бутановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91 (с, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 4H), 7,32 - 7,26 (м, 2H), 7,08 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,88 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,84 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,39 - 6,30 (м, 2H), 5,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,22 (ушир. с, 2H), 3,11 - 2,95 (м, 3H), 2,92 - 2,79 (м, 3H), 2,60 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,81 - 1,66 (м, 2H). LCMS (m/z) = 563,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 400.	Пример 3
70	 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-метил-5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 - 7,61 (м, 2H), 7,09 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,38 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,08 (дд, J = 9,7, 5,4 Гц, 1H), 4,23 (тд, J = 7,1, 2,6 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,55 (дд, J = 16,4, 9,9 Гц, 1H), 3,23 (д.кв, J = 6,1, 2,8 Гц, 2H), 3,16 (дд, J = 16,4, 5,5 Гц, 1H), 2,90 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,61 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,75 (пент, J = 6,0 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 488,0 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 953.	Пример 3

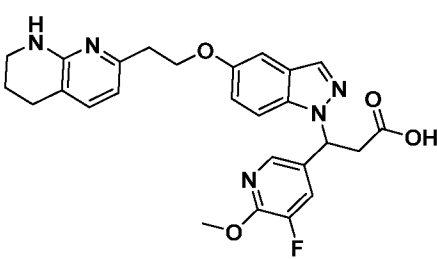
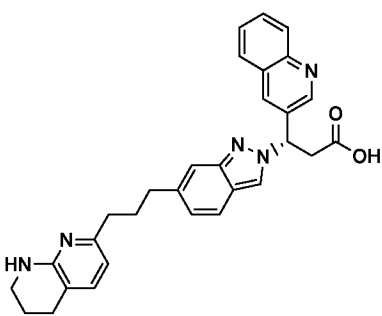
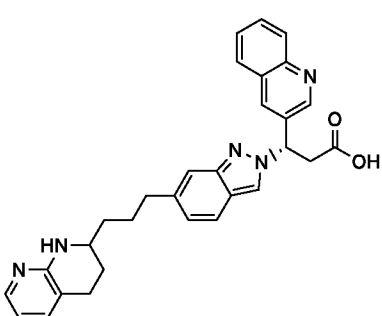
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
71	 3-(1-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,93 (с, 1H), 7,52 (д, J =7,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J =9,1 Гц, 1H), 7,23 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,99 (дд, J =9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J =7,3 Гц, 1H), 6,32 (д, J =7,0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 6,07 (дд, J =8,5, 5,8 Гц, 1H), 4,21 (т, J =6,1 Гц, 2H), 3,52 - 3,42 (м, 4H), 3,41 - 3,37 (м, 2H), 3,11 (дд, J =15,9, 5,7 Гц, 1H), 2,98 (т, J =6,4 Гц, 2H), 2,71 (т, J =6,2 Гц, 2H), 1,91 - 1,82 (м, 2H). LCMS (m/z) = 474,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 64.	Пример 3
72	 (3<i>S</i>)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,15 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,87 (дд, J = 8,6, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,13 (дд, J = 9,4, 5,9 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,49 (дд, J = 15,8, 9,4 Гц, 1H), 3,39 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,18 (дд, J = 15,8, 5,9 Гц, 1H), 2,88 (гекс, J = 6,1, 5,0 Гц, 4H), 2,70 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,86 (пент, J = 6,1 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 457,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 8,2; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 740; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 4,4; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 1,5; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 3200.	Пример 7
73	 4-фенил-2-((5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)метил)бутановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,90 (с, 1H), 7,52 (д, J =9,1 Гц, 1H), 7,28 - 7,21 (м, 2H), 7,19 - 7,13 (м, 2H), 7,10 (д, J =7,3 Гц, 2H), 7,06 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,97 (дд, J =9,0, 1,9 Гц, 1H), 6,38 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,31 (ушир. с, 1H), 4,60 (дд, J =14,1, 8,1 Гц, 1H), 4,45 (дд, J =14,1, 6,0 Гц, 1H), 4,23 (т, J =6,7 Гц, 2H), 3,23 (ушир. с, 2H), 2,97 - 2,81 (м, 3H), 2,61 (т, J =5,9 Гц, 3H), 1,87 - 1,63 (м, 4H). LCMS (m/z) = 471,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1800.	Пример 3

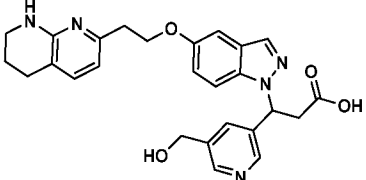
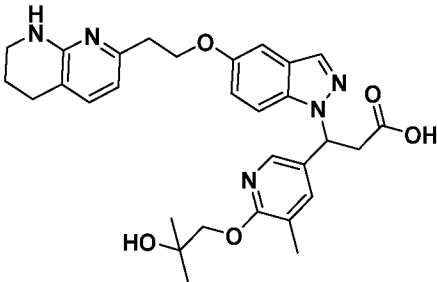
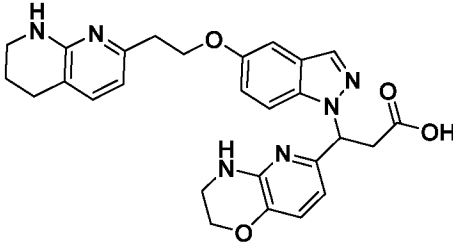
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
74	 3-(1-(<i>tert</i>-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,92 (с, 1H), 7,60 (д, J =9,1 Гц, 1H), 7,13 (д, J =1,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,97 (дд, J =9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,38 (д, J =7,2 Гц, 1H), 6,34 (ушир. с, 1H), 4,84 - 4,73 (м, 1H), 4,24 (т, J =6,8 Гц, 2H), 3,93 (ушир. с, 1H), 3,76 (ушир. с, 1H), 3,23 (ушир. с, 1H), 3,03 - 2,94 (м, 2H), 2,90 (т, J =6,8 Гц, 2H), 2,61 (т, J =6,1 Гц, 3H), 1,97 (д, J =8,2 Гц, 1H), 1,83 - 1,66 (м, 3H), 1,34 (с, 9H), 1,13 - 0,87 (м, 2H), 0,78 (ушир. с, 1H). LCMS (m/z) = 550,4 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 260.	Пример 3
75	 3-(Пиридин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой дитрифторацетат	¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8,77 (д, J =6,9 Гц, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,99 (д, J =6,6 Гц, 2H), 7,60 (т, J =8,9 Гц, 2H), 7,23 (д, J =2,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J =9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J =7,4 Гц, 1H), 6,54 (дд, J =9,4, 5,2 Гц, 1H), 4,32 (тд, J =6,0, 2,6 Гц, 2H), 3,73 (дд, J =17,1, 9,4 Гц, 1H), 3,53 - 3,44 (м, 3H), 3,19 (т, J =5,8 Гц, 2H), 2,82 (т, J =6,1 Гц, 2H), 2,02 - 1,89 (м, 2H). LCMS (m/z) = 444,1 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 23.	Пример 3
76	 2-(1-(5-(2-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)циклопропил)уксусная кислота, TFA	¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ 7,87 (с, 1H), 7,66 (д, J =9,2 Гц, 1H), 7,50 (д, J =7,3 Гц, 1H), 7,15 (д, J =1,9 Гц, 1H), 7,05 (дд, J =9,1, 2,1 Гц, 1H), 6,69 (д, J =7,3 Гц, 1H), 4,29 (т, J =6,1 Гц, 2H), 3,55 - 3,42 (м, 2H), 3,12 (т, J =6,1 Гц, 2H), 2,87 - 2,73 (м, 4H), 1,93 (квинт, J =5,9 Гц, 2H), 1,35 (с, 4H). LCMS (m/z) = 393,3 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3400.	Пример 3

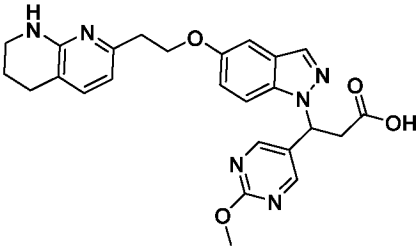
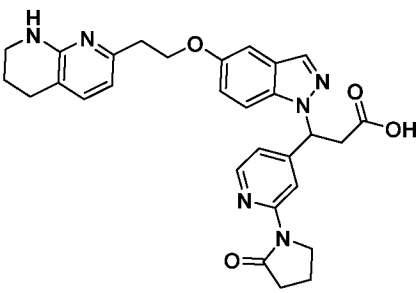
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
77	 3-(2-(2-Этоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,51 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 7,06 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 8,4, 5,9 Гц, 1H), 4,38 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 4,27 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,73 (дд, J = 16,6, 8,7 Гц, 1H), 3,47 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,31 (дд, J = 16,5, 5,8 Гц, 1H), 3,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,96 - 1,86 (м, 2H), 1,43 - 1,34 (м, 3H). LCMS (m/z) = 489,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,8; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 170; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,8; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,39; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 5000.	Пример 3
78	 4-(4-фторфенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)бутановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,99 (ушир. с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,01 - 6,92 (м, 2H), 6,89 - 6,81 (м, 3H), 6,80 - 6,73 (м, 2H), 6,49 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,09 - 4,94 (м, 1H), 4,28 (д, J = 5,0 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,32 - 3,21 (м, 2H), 3,19 - 3,12 (м, 3H), 3,03 (дд, J = 16,4, 4,3 Гц, 1H), 2,75 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 475,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 804,48.	Пример 3
79	 3-(5-Метоксипиразин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,17 (д, J = 1,1 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 - 7,30 (м, 2H), 7,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,20 (дд, J = 8,0, 5,5 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,75 - 3,56 (м, 2H), 3,49 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,92 (квинт, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 475,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 33.	Пример 3

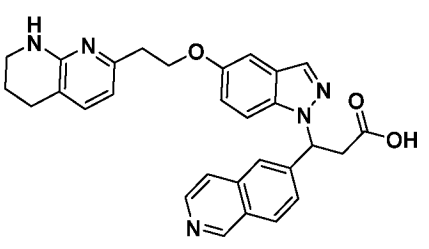
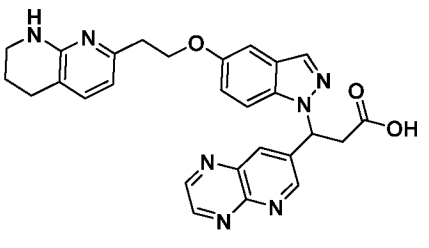
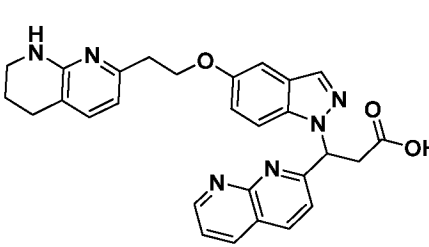
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
80	 3-(Хиноксалин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой трифторацетат кислоты	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,85 (с, 2H), 8,08 - 8,01 (м, 2H), 7,97 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,66 (дд, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,34 - 7,28 (м, 2H), 7,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,97 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 8,9, 5,1 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,91 (дд, J = 16,5, 8,8 Гц, 1H), 3,52 - 3,41 (м, 3H), 3,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,73 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,96 - 1,85 (м, 2H). LCMS (m/z) = 495,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 13.	Пример 3
81	 (<i>S</i>)-3-(Хинолин-3-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2<i>H</i>-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,97 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 7,79 - 7,70 (м, 1H), 7,64 - 7,54 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,01 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,91 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,37 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 3,22 (с, 2H), 2,91 (дд, J = 17,9, 9,6 Гц, 2H), 2,78 - 2,70 (м, 2H), 2,58 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,73 (т, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 478,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3,2.	Пример 7
82	 (<i>S</i>)-3-(6-((2-Метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)метил)-2<i>H</i>-индазол-2-ил)-3-(хинолин-3-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,99 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,42 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,02 - 7,94 (м, 2H), 7,75 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,88 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,38 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 3,87 (д, J = 11,5 Гц, 2H), 3,79 - 3,67 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,66 (д, J = 6,7 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,77 (м, 2H). LCMS (m/z) = 478,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 150.	Пример 8

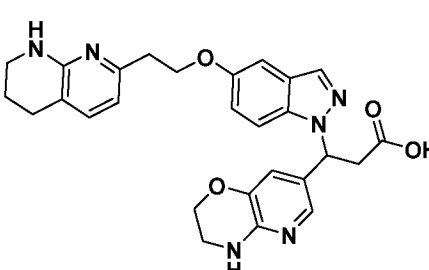
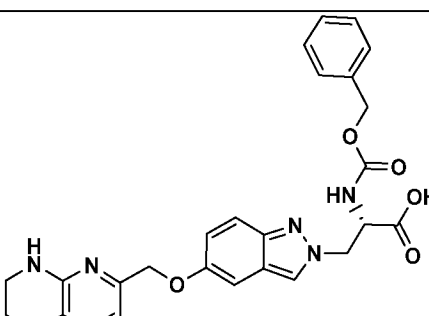
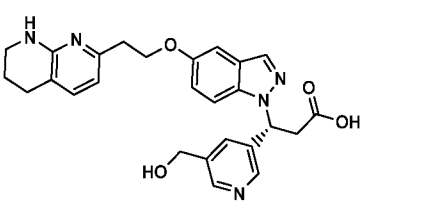
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
83	 (3<i>S</i>)-3-(Хинолин-3-ил)-3-(6-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2<i>H</i>-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,97 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 7,81 - 7,69 (м, 2H), 7,63 (д, J = 8,1 Гц, 3H), 7,43 (с, 1H), 6,96 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 6,72 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 6,37 (дд, J = 9,4, 5,8 Гц, 1H), 3,56 - 3,45 (м, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,83 - 2,66 (м, 4H), 2,00 - 1,85 (м, 2H), 1,85 - 1,74 (м, 1H), 1,62 (д, J = 8,6 Гц, 1H). LCMS (m/z) = 478,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,7; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 360; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 4,1; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 2,2; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 5000.	Пример 7
84	 (<i>S</i>)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,98 (с, 1H), 7,61 (ушир. с, 1H), 7,44 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,28 - 7,22 (м, 2H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,96 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 2H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,07 (дд, J = 8,5, 5,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,88 - 3,71 (м, 3H), 3,48 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,32 (дд, J = 16,5, 4,7 Гц, 1H), 3,17 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 8,1 Гц, 2H), 2,14 (квint, J = 7,4 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 526,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 120.	Пример 16 и 17
85	 (<i>R</i>)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,98 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,26 - 7,23 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,98 - 6,92 (м, 2H), 6,49 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,06 (дд, J = 8,8, 5,0 Гц, 1H), 4,27 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,86 - 3,70 (м, 3H), 3,53 - 3,43 (м, 2H), 3,32 (дд, J = 16,4, 4,5 Гц, 1H), 3,16 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,20 - 2,08 (м, 2H), 1,96 - 1,85 (м, 2H). LCMS (m/z) = 526,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2,5.	Пример 16 и 17

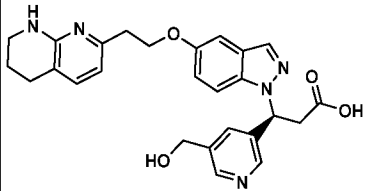
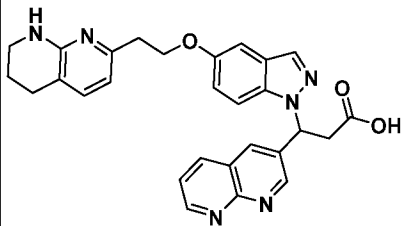
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
86	 3-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,95 (с, 1H), 7,90 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 3H), 7,05 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,01 (дд, J = 8,8, 5,5 Гц, 1H), 4,25 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,74 (дд, J = 16,6, 8,9 Гц, 1H), 3,47 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,25 (дд, J = 16,5, 5,2 Гц, 1H), 3,15 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,95 - 1,84 (м, 2H). LCMS (m/z) = 492,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 7,8.	Пример 3
87	 (S)-3-(Хинолин-3-ил)-3-(6-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,02 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,98 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 7,76 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 7,67 - 7,55 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,02 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,26 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 3,74 (дд, J = 17,0, 9,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 2H), 2,63 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,57 (д, J = 6,2 Гц, 2H), 2,44 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,89 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 1,72 (с, 2H). LCMS (m/z) = 1,30. (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1,3; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 10000; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,3; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 3,2; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 3300.	Пример 9
88	 (3S)-3-(Хинолин-3-ил)-3-(6-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,86 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,36 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,76 (дд, J = 8,4, 6,7, 1,4 Гц, 1H), 7,68 - 7,56 (м, 3H), 7,37 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,49 (дд, J = 7,2, 5,3 Гц, 1H), 6,43 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 15,9, 8,3 Гц, 1H), 3,45 - 3,36 (м, 2H), 2,74 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,70 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,79 (пент, J = 8,1 Гц, 2H), 1,65 - 1,47 (м, 3H). LCMS (m/z) = 492,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 20.	Пример 9

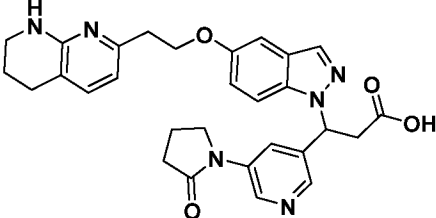
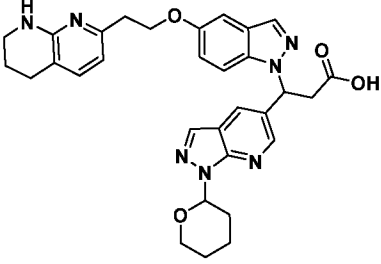
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
89	 3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,27 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,08 - 2,91 (м, 4H), 2,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,92 - 1,81 (м, 3H), 1,29 (т, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS (m/z) = 474,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 19; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 370; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 3,1; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,42; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 5000.	Пример 3
90	 3-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилпиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,90 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 6,99 (дд, J = 9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,02 - 5,93 (м, 1H), 4,26 - 4,12 (м, 2H), 4,09 - 3,95 (м, 2H), 3,38 (т, J = 5,5 Гц, 3H), 3,10 (дд, J = 15,5, 5,8 Гц, 1H), 2,97 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,71 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,90 - 1,81 (м, 2H), 1,14 (д, J = 12,0 Гц, 6H). LCMS (m/z) = 546,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 9,5.	Пример 3
91	 3-(3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,94 (с, 1H), 7,66 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,12 - 7,03 (м, 2H), 6,99 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,21 (т, J = 6,7 Гц, 1H), 4,28 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 4,19 (дт, J = 8,5, 4,4 Гц, 2H), 3,69 - 3,52 (м, 3H), 3,51 - 3,39 (м, 3H), 3,16 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,97 - 1,85 (м, 2H). LCMS (m/z) = 501,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 31.	Пример 3

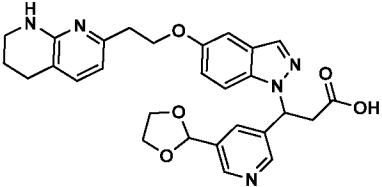
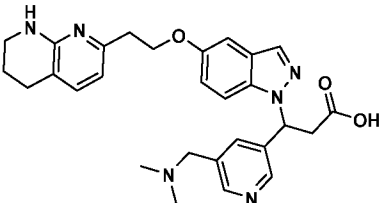
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
92	 3-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,51 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 2H), 7,07 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,9, 2,3 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,02 (дд, J = 8,4, 5,9 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,74 (дд, J = 16,8, 8,5 Гц, 1H), 3,48 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,33 (дд, J = 16,6, 5,9 Гц, 1H), 3,17 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,96 - 1,86 (м, 2H). LCMS (m/z) = 475,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 31; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 210; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,4; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,39; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 5000.	Пример 3
93	 3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,82 (ушир. с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,35 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 5,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,10 (дд, J = 8,9, 4,8 Гц, 1H), 4,31 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,08 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,79 (дд, J = 16,5, 8,8 Гц, 1H), 3,51 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,37 (дд, J = 16,5, 4,7 Гц, 1H), 3,19 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,71 - 2,66 (м, 2H), 2,22 - 2,09 (м, 2H), 2,00 - 1,89 (м, 2H). LCMS (m/z) = 527,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 8,1.	Пример 3

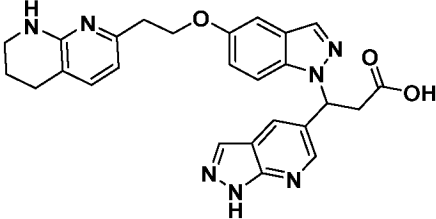
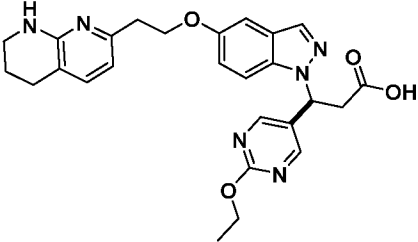
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
94	 3-(Изохинолин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9,57 (ушир. с, 1H), 8,51 (д, J = 6,3 Гц, 1H), 8,34 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64 - 7,53 (м, 2H), 7,21 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,51 (дд, J = 9,5, 5,1 Гц, 1H), 4,31 (тд, J = 5,9, 2,8 Гц, 2H), 3,81 (дд, J = 16,8, 9,6 Гц, 1H), 3,51 - 3,42 (м, 3H), 3,17 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,93 (квинт, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 494,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 13.	Пример 3
95	 3-(пиридо[2,3-<i>b</i>]пирозин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,26 (ушир. с, 1H), 9,07 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,98 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 2H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,45 - 6,36 (м, 1H), 4,32 - 4,24 (м, 2H), 3,58 - 3,52 (м, 1H), 3,49 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 496,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 30; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 210; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,4; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 7600.	Пример 3
96	 3-(1,8-нафтиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,09 (ушир. с, 1H), 9,21 (ушир. с, 1H), 8,33 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 8,12 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (дд, J = 7,8, 4,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,08 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,58 (т, J = 6,6 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,32 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,99 (дд, J = 16,2, 6,9 Гц, 1H), 3,57 - 3,44 (м, 3H), 3,19 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,92 (квинт, J = 5,8 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 495,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 7,2.	Пример 3

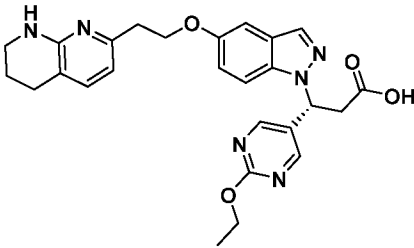
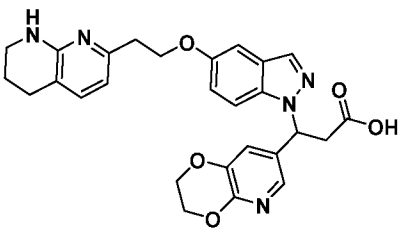
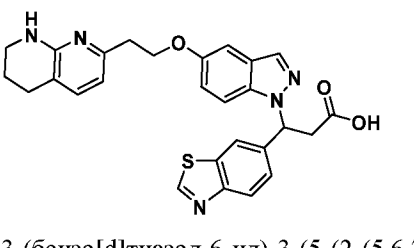
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
97	 3-(3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-<i>b</i>][1,4]оксазин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксидитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,61 (ушир. с, 1H), 10,12 (ушир. с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,37 - 7,28 (м, 2H), 7,11 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 8,9, 1,8 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 5,95 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,29 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 4,24 - 4,09 (м, 2H), 3,67 - 3,53 (м, 3H), 3,51 - 3,36 (м, 3H), 3,17 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,97 - 1,86 (м, 2H). LCMS (m/z) = 501,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 10; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 100; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,6; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,59; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 5000.	Пример 3
98	 (<i>S</i>)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-((5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)метокси)-2H-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 7,84 (с, 1H), 7,46 (дд, J = 12,5, 9,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 4H), 7,22 - 7,17 (м, 1H), 7,12 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,75 - 6,69 (м, 1H), 4,79 (дд, J = 14,5, 4,3 Гц, 1H), 4,68 (дд, J = 14,4, 7,4 Гц, 1H), 4,61 - 4,46 (м, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,43 (кв, J = 5,4 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,2 Гц, 3H), 1,90 (кв, J = 5,9 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 502,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 160.	Пример 4
99	 (<i>R</i>)-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксидитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,27 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,08 - 2,91 (м, 4H), 2,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,92 - 1,81 (м, 3H), 1,29 (т, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS (m/z) = 474,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 340.	Пример 16 и 17

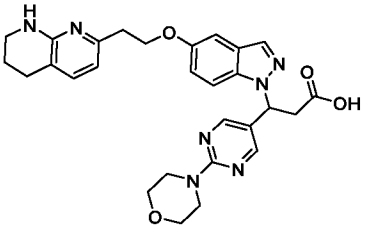
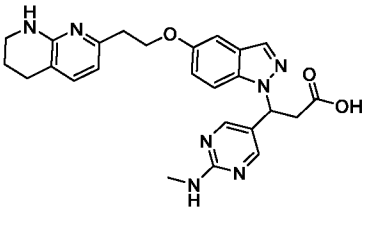
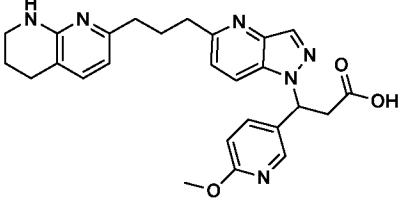
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
100	 (S)-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,53 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,17 - 7,10 (м, 2H), 7,00 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,27 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,23 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,08 - 2,91 (м, 4H), 2,69 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,92 - 1,81 (м, 3H), 1,29 (т, J = 7,3 Гц, 3H). LCMS (m/z) = 474,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 14; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 140; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,9; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,41; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 4400.	Пример 16 и 17
101	 3-(1,8-нафтиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,03 (ушир. с, 1H), 9,29 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 9,18 (дд, J = 4,3, 1,8 Гц, 1H), 8,31 - 8,23 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,60 (дд, J = 8,1, 4,3 Гц, 1H), 7,40 - 7,31 (м, 2H), 7,11 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,41 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (м, 2H), 3,84 (дд, J = 16,5, 7,7 Гц, 1H), 3,54 (дд, J = 16,8, 6,6 Гц, 1H), 3,48 (ушир. т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,18 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,96 - 1,88 (м, 2H). LCMS (m/z) = 495,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,7; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 100; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 1,6; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 2300.	Пример 3

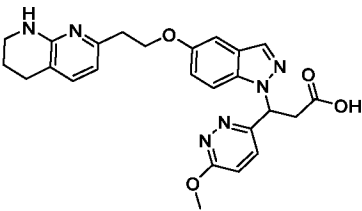
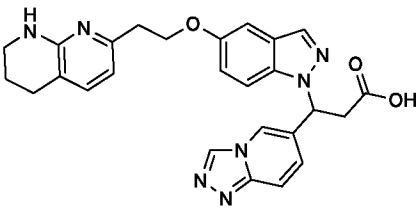
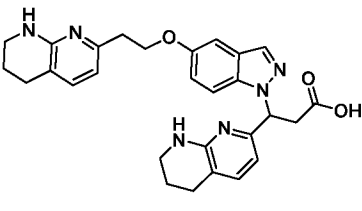
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
102	 3-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,98 (ушир. с, 1H), 9,16 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,37 - 7,33 (м, 2H), 7,10 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,88 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,41 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,37 - 4,22 (м, 2H), 3,87 - 3,81 (м, 2H), 3,81 - 3,72 (м, 2H), 3,41 (ушир. дд, J = 17,1, 6,3 Гц, 1H), 3,17 (ушир. т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,76 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,68 - 2,59 (м, 2H), 2,23 (ушир. т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,99 - 1,88 (м, 2H). LCMS (m/z) = 527,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,3; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 39; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,2; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 1300.	Пример 3
103	 3-(5-(2-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,84 (ушир. с, 1H), 8,66 - 8,55 (м, 1H), 8,07 - 7,96 (м, 2H), 7,37 - 7,30 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,98 (ушир. д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,24 (ушир. дд, J = 8,3, 5,8 Гц, 1H), 6,05 (ддд, J = 10,2, 5,1, 2,1 Гц, 1H), 4,28 (ушир. т, J = 5,4 Гц, 2H), 4,09 (ушир. д, J = 10,5 Гц, 1H), 3,90 - 3,75 (м, 2H), 3,48 (ушир. т, J = 5,1 Гц, 2H), 3,39 (дт, J = 16,4, 4,7 Гц, 1H), 3,21 - 3,13 (м, 2H), 2,74 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,68 - 2,56 (м, 1H), 2,23 - 2,09 (м, 1H), 2,01 - 1,87 (м, 3H), 1,78 (ушир. т, J = 9,1 Гц, 2H), 1,63 (ушир. д, J = 7,2 Гц, 1H). LCMS (m/z) = 568,6 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,4.	Пример 3

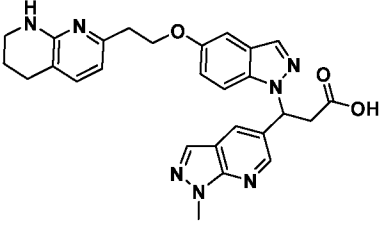
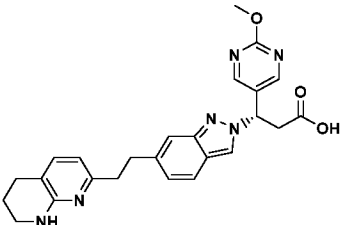
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
104	 3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,01 - 6,92 (м, 1H), 6,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,25 (д, J = 8,9 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,22 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 3,99 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 3,92 (д, J = 6,2 Гц, 1H), 3,68 (д, J = 12,0 Гц, 1H), 3,55 - 3,42 (м, 1H), 3,26 - 3,13 (м, 4H), 2,87 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,78 - 1,63 (м, 2H). LCMS (m/z) = 516,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 12; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 30; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,61; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,28; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 1800.	Пример 3
105	 3-(5-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, MeCN- <i>d</i> ₃) δ 9,51 (с, 1H), 8,67 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,07 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,58 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,22 (дд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 4,32 - 4,24 (м, 3H), 4,23 - 4,13 (м, 2H), 3,69 (дд, J = 16,8, 9,2 Гц, 1H), 3,41 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,34 (дд, J = 16,8, 5,6 Гц, 1H), 3,11 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,72 (д, J = 7,7 Гц, 2H), 2,70 (с, 6H), 1,86 (д.кв, J = 7,0, 5,6 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 501,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 10.	Пример 3

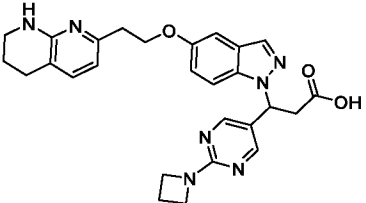
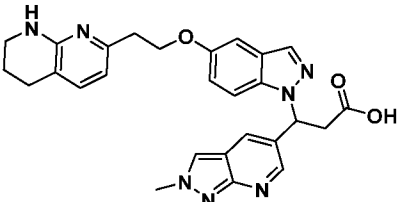
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
106	 3-(1H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,59 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,66 - 7,58 (м, 2H), 7,20 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,41 (дд, J = 9,4, 5,5 Гц, 1H), 4,33 (ушир. т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,80 (дд, J = 16,8, 9,4 Гц, 1H), 3,51 - 3,46 (м, 2H), 3,45 - 3,38 (м, 1H), 3,18 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,80 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,01 - 1,89 (м, 2H). LCMS (m/z) = 484,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 23; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 78; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 1,3; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 2,6; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 3000.	Пример 3
107	 (<i>S</i>)-3-(2-Этоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,67 - 7,61 (м, 2H), 7,21 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,24 (дд, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 4,40 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 4,34 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,68 (дд, J = 16,6, 9,2 Гц, 1H), 3,55 - 3,49 (м, 2H), 3,20 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,96 (ушир. дд, J = 6,3, 5,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS (m/z) = 489,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 15; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 64; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,4; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,32; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 300.	Пример 16 и 17

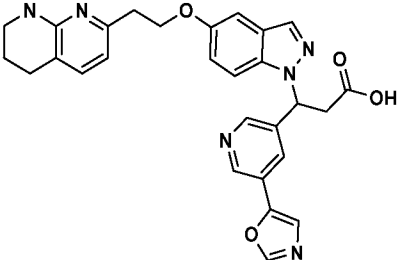
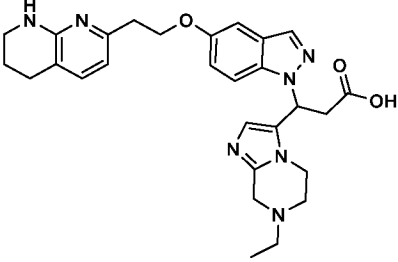
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
108	 (R)-3-(2-Этоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,58 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,67 - 7,61 (м, 2H), 7,21 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,24 (дд, J = 9,1, 5,8 Гц, 1H), 4,40 (кв, J = 7,0 Гц, 2H), 4,34 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,68 (дд, J = 16,6, 9,2 Гц, 1H), 3,55 - 3,49 (м, 2H), 3,20 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,96 (ушир. дд, J = 6,3, 5,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H). LCMS (m/z) = 489,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 390.	Пример 16 и 17
109	 3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксидо[2,3-<i>b</i>]пиридин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,38 - 7,30 (м, 2H), 7,28 - 7,25 (м, 1H), 7,09 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,53 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,06 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,48 - 4,40 (м, 2H), 4,34 - 4,27 (м, 2H), 4,27 - 4,20 (м, 2H), 3,74 (дд, J = 16,5, 8,5 Гц, 1H), 3,51 (ушир. т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,31 (ушир. дд, J = 16,5, 5,5 Гц, 1H), 3,22 - 3,15 (м, 2H), 2,77 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,99 - 1,91 (м, 2H). LCMS (m/z) = 502,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 15; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 62; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 1,3; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 9300.	Пример 3
110	 3-(бензо[d]тиазол-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,98 (с, 1H), 8,06 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,44 (дд, J = 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,34 - 7,30 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,12 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 6,98 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,23 (дд, J = 9,1, 4,7 Гц, 1H), 4,30 (ушир. т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,87 (дд, J = 16,4, 9,2 Гц, 1H), 3,48 (ушир. т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,40 (дд, J = 16,2, 4,7 Гц, 1H), 3,18 (ушир. т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,74 (ушир. т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,95 - 1,89 (м, 2H). LCMS (m/z) = 500,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 19.	Пример 3

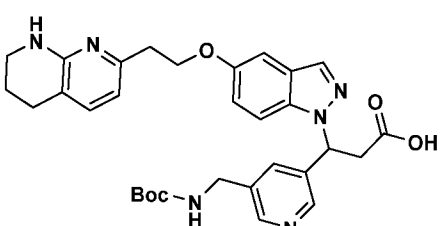
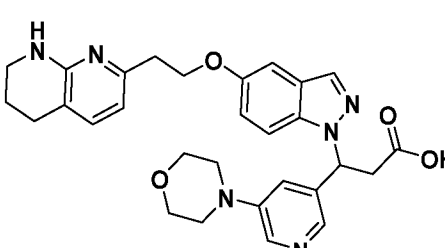
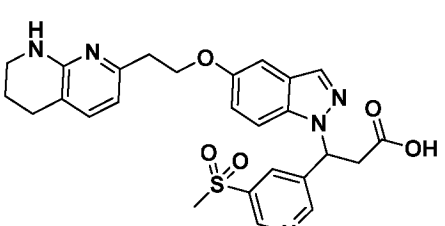
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
111	 3-(2-(Морфолинопиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,60 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,10 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,54 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,05 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,31 (ушир. т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,89 - 3,81 (м, 4H), 3,81 - 3,75 (м, 4H), 3,66 (ушир. д, J = 7,4 Гц, 1H), 3,52 (ушир. т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,39 (ушир. дд, J = 16,6, 7,0 Гц, 1H), 3,22 - 3,15 (м, 2H), 2,78 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,00 - 1,91 (м, 2H). LCMS (m/z) = 530,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 24.	Пример 3
112	 3-(2-(Метиламино)пиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,43 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,67 - 7,58 (м, 2H), 7,20 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,13 (дд, J = 9,1, 6,1 Гц, 1H), 4,34 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,62 (дд, J = 16,6, 8,9 Гц, 1H), 3,54 - 3,47 (м, 2H), 3,31 - 3,25 (м, 1H), 3,20 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,82 (ушир. т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,01 - 1,90 (м, 2H). LCMS (m/z) = 474,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 21; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 93; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,9; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 5000.	Пример 3
113	 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,27 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 10,4 Гц, 2H), 7,71 (дд, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,30 - 6,19 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,54 (с, 1H), 3,19 (д, J = 23,9 Гц, 3H), 2,81 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,45 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,98 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 1,77 - 1,68 (м, 2H). IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 890.	Пример 1

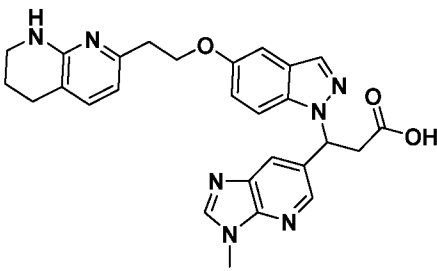
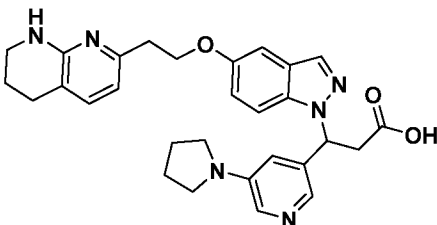
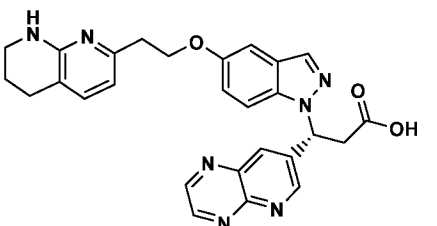
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
114	 3-(6-Метоксипиридазин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 7,98 (с, 1H), 7,44 (ушир. д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,12 - 7,05 (м, 1H), 7,01 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 6,60 - 6,47 (м, 2H), 4,28 (ушир. т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,75 - 3,57 (м, 2H), 3,51 (ушир. т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,17 (ушир. т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,77 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 2H). LCMS (m/z) = 475,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2,6.	Пример 3
115	 3-([1,2,4]триазоло[4,3-<i>a</i>]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,73 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 - 7,16 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,01 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,70 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,24 (дд, J = 10,1, 4,7 Гц, 1H), 4,26 (кв, J = 5,6 Гц, 2H), 3,38 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,26 (дд, J = 16,7, 4,7 Гц, 1H), 3,11 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,70 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,79 (т, J = 5,8 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 484,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 60.	Пример 3
116	 3-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,04 (с, 1H), 7,68 - 7,56 (м, 2H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,1, 2,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,62 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,22 (дд, J = 8,9, 5,6 Гц, 1H), 4,34 (ушир. т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,62 (дд, J = 17,1, 9,1 Гц, 1H), 3,55 - 3,46 (м, 4H), 3,41 (ушир. дд, J = 16,9, 5,6 Гц, 1H), 3,25 - 3,18 (м, 2H), 2,84 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,80 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,00 - 1,88 (м, 4H). LCMS (m/z) = 499,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,9.	Пример 3

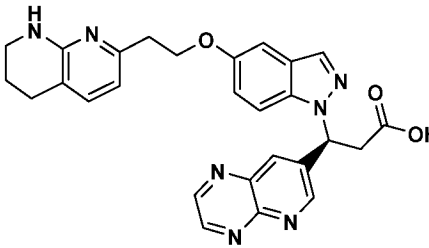
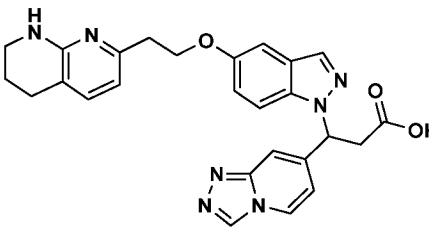
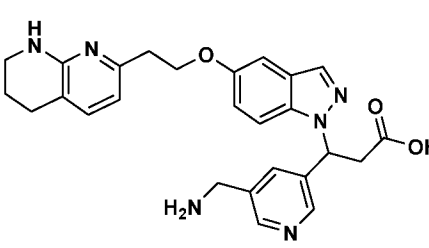
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
117	 3-(1-Метил-1<i>H</i>-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹H-ЯМР (500 МГц, MeOH-<i>d</i>₄) δ 8,61 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,64 - 7,58 (м, 2H), 7,19 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,41 (дд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 2H), 4,08 (с, 3H), 3,80 (дд, J = 16,8, 9,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,48 (м, 2H), 3,44 - 3,38 (м, 1H), 3,21 - 3,16 (м, 2H), 2,81 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,97 - 1,91 (м, 2H). LCMS (m/z) = 498,2 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 19; IC₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 63; IC₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 1,6; IC₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,46; и IC₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 2200.	Пример 3
118	 (<i>S</i>)-3-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2<i>H</i>-индазол-2-ил)пропановая кислота	¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,74 (с, 2H), 8,50 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,37 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,50 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,18 (дд, J = 9,2, 5,7 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,64 (дд, J = 16,9, 9,4 Гц, 1H), 3,40 - 3,31 (м, 1H), 3,02 - 2,95 (м, 2H), 2,92 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 2,67 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,83 - 1,73 (м, 2H). LCMS (m/z) = 459,0 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 12; IC₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 4300; IC₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 2,0; IC₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 1,1; и IC₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 3100.	Пример 7

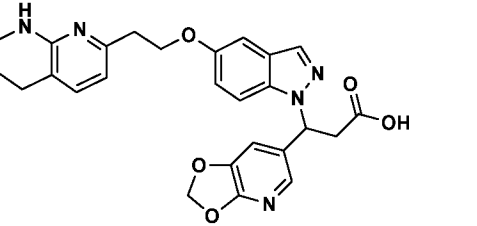
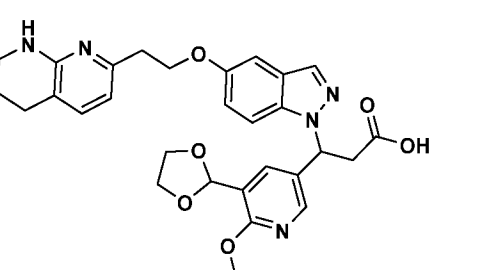
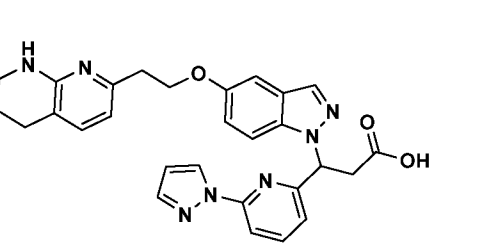
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
119	 3-(2-(азетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 10,05 (ушир. с, 1H), 8,60 (с, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 2H), 7,07 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,11 (ушир. т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,19 (м, 6H), 3,81 - 3,59 (м, 1H), 3,47 (ушир. т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,26 (ушир. дд, J = 16,5, 6,3 Гц, 1H), 3,16 (ушир. т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,74 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,42 (ушир. т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,98 - 1,88 (м, 2H). LCMS (m/z) = 500,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 10,55; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 98; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 1,4; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,60; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 4400.	Пример 3
120	 3-(2-Метил-2H-пиразоло[3,4-<i>b</i>]пиридин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (ушир. с, 1H), 8,33 - 8,25 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,66 - 7,58 (м, 2H), 7,19 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 9,2, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,38 (дд, J = 9,4, 5,5 Гц, 1H), 4,33 (ушир. т, J = 5,8 Гц, 2H), 4,24 (с, 3H), 3,77 (дд, J = 16,6, 9,2 Гц, 1H), 3,52 - 3,46 (м, 2H), 3,41 (ушир. дд, J = 16,6, 5,6 Гц, 1H), 3,18 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,81 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 2H). LCMS (m/z) = 498,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 16; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 200; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 1,5; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,20; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 7500.	Пример 3

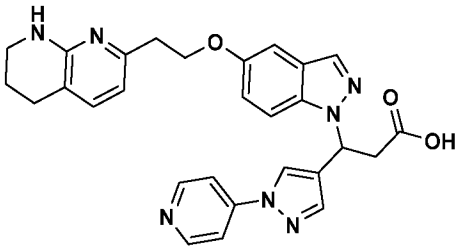
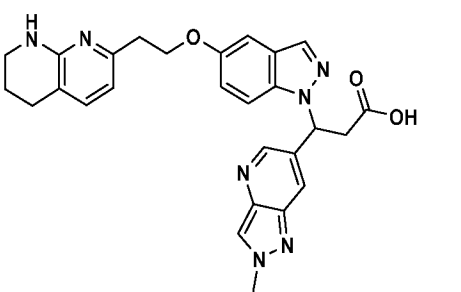
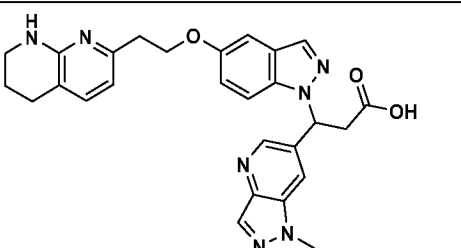
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
121	 3-(5-(оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,86 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,58 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,08 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,33 (дд, J = 10,0, 5,1 Гц, 1H), 4,29 - 4,16 (м, 2H), 3,66 (дд, J = 16,6, 9,9 Гц, 1H), 3,33 (дд, J = 16,7, 5,1 Гц, 1H), 3,25 (с, 2H), 2,92 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,81 - 1,68 (м, 2H). LCMS (m/z) = 511,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 8,8; IC ₅₀ в отношении αVβ1 человека (нМ) = 71; IC ₅₀ в отношении αVβ3 человека (нМ) = 3,1; IC ₅₀ в отношении αVβ5 человека (нМ) = 0,46; и IC ₅₀ в отношении αVβ8 человека (нМ) = 2600.	Пример 3
122	 3-(7-этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-α]пирозин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,96 (с, 1H), 7,68 (д, J = 9,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,23 - 7,13 (м, 2H), 7,02 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,56 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,29 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,26 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 4,02 (с, 1H), 3,33 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,96 - 2,61 (м, 4H), 1,94 (д, J = 23,9 Гц, 2H), 1,84 - 1,71 (м, 2H), 1,24 (с, 2H), 1,02 (т, J = 7,1 Гц, 4H). LCMS (m/z) = 516,5 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 14.	Пример 3

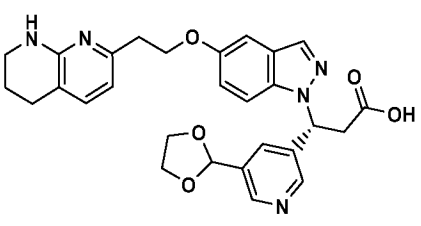
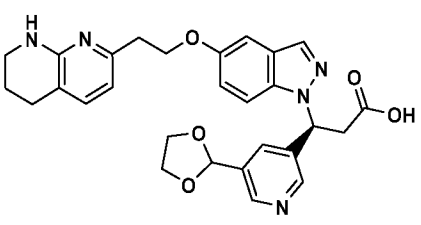
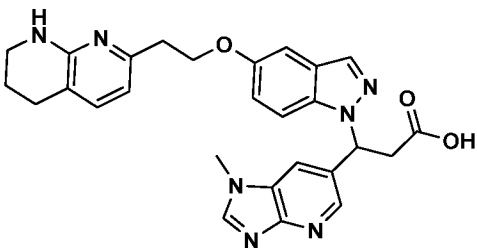
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
123	 3-(5-(((<i>трет</i>-бутоксикарбонил)амино)-метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,83 - 8,65 (м, 1H), 8,65 - 8,52 (м, 1H), 8,42 - 8,16 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,62 (ушир. д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,08 (ушир. д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,76 (ушир. дд, J = 6,9, 2,8 Гц, 1H), 6,43 (ушир. с, 1H), 4,33 (ушир. д, J = 3,6 Гц, 4H), 3,72 (ушир. дд, J = 16,9, 9,2 Гц, 1H), 3,55 - 3,48 (м, 2H), 3,48 - 3,37 (м, 1H), 3,24 - 3,16 (м, 2H), 2,83 (ушир. т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,96 (квинт, J = 5,7 Гц, 2H), 1,43 (ушир. с, 9H). LCMS (m/z) = 573,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,5.	Пример 3
124	 3-(5-Морфолинопиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,27 (ушир. с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11 - 8,02 (м, 2H), 7,68 - 7,56 (м, 2H), 7,22 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 6,38 (ушир. с, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 2H), 3,85 (т, J = 5,0 Гц, 4H), 3,72 (ушир. дд, J = 16,9, 9,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,48 (м, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 1H), 3,39 - 3,35 (м, 4H), 3,24 - 3,16 (м, 2H), 2,83 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 1,96 (квинт, J = 5,8 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 529,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1,9.	Пример 3
125	 3-(5-(Метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9,00 (ушир. д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,92 - 8,82 (м, 1H), 8,34 (ушир. с, 1H), 8,05 - 8,00 (м, 1H), 7,65 - 7,53 (м, 2H), 7,23 - 7,17 (м, 1H), 7,08 (ушир. дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,79 - 6,68 (м, 1H), 6,43 (ушир. дд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 2H), 3,74 (ушир. дд, J = 16,6, 9,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,47 (м, 2H), 3,42 (ушир. дд, J = 16,8, 5,5 Гц, 1H), 3,25 - 3,12 (м, 5H), 2,81 (ушир. д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,01 - 1,86 (м, 2H). LCMS (m/z) = 522,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,7.	Пример 3

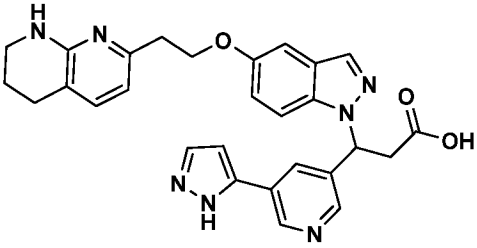
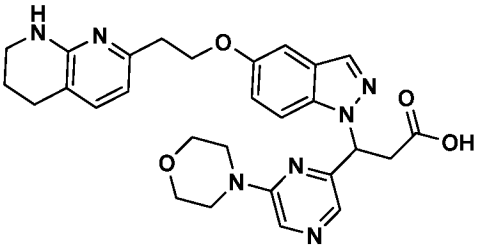
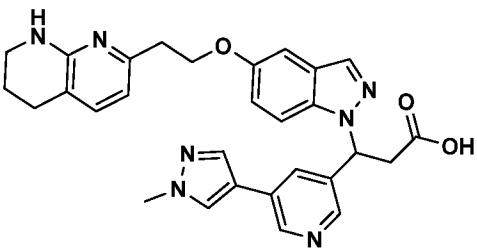
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
126	 3-(3-(Метил-3<i>H</i>-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 9,07 - 8,78 (м, 1H), 8,68 (ушир. с, 1H), 8,20 (ушир. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,64 - 7,55 (м, 2H), 7,22 - 7,15 (м, 1H), 7,05 (ушир. д, J = 9,1 Гц, 1H), 6,77 - 6,70 (м, 1H), 6,47 (ушир. дд, J = 8,4, 5,4 Гц, 1H), 4,36 - 4,27 (м, 2H), 4,04 - 3,96 (м, 3H), 3,80 (дд, J = 16,6, 9,2 Гц, 1H), 3,49 (ушир. т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,43 (ушир. дд, J = 16,5, 5,8 Гц, 1H), 3,18 (ушир. т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,80 (ушир. с, 2H), 2,01 - 1,85 (м, 2H). LCMS (m/z) = 498,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 21.	Пример 3
127	 3-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановой кислоты тритрифторацетат	¹ H-ЯМР (500 МГц, MeOH- <i>d</i> ₄) δ 8,05 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 7,68 - 7,59 (м, 3H), 7,23 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, J = 9,2, 5,6 Гц, 1H), 4,38 - 4,28 (м, 2H), 3,73 (дд, J = 16,9, 9,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,48 (м, 2H), 3,46 - 3,39 (м, 1H), 3,39 - 3,35 (м, 4H), 3,24 - 3,16 (м, 2H), 2,84 (ушир. т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,10 (ушир. т, J = 6,5 Гц, 4H), 1,96 (дт, J = 11,7, 6,0 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 513,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 6,2.	Пример 3
128	 (<i>R</i>)-3-(пиридо[2,3-<i>b</i>]пирозин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,26 (ушир. с, 1H), 9,07 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,98 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 2H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,45 - 6,36 (м, 1H), 4,32 - 4,24 (м, 2H), 3,58 - 3,52 (м, 1H), 3,49 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 496,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 25.	Пример 16 и 17

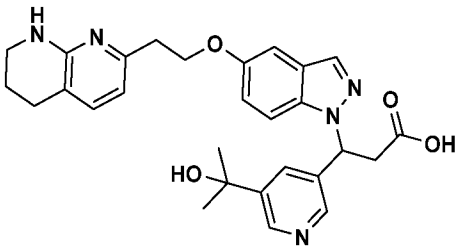
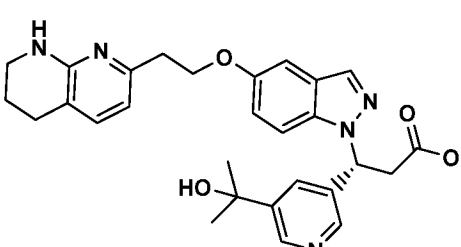
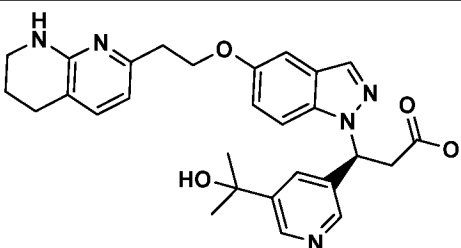
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
129	 (S)-3-(пиридо[2,3-<i>b</i>]пиразин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,26 (ушир. с, 1H), 9,07 (д, J = 1,4 Гц, 1H), 8,98 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,42 - 7,31 (м, 2H), 7,09 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,02 (дд, J = 9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,45 - 6,36 (м, 1H), 4,32 - 4,24 (м, 2H), 3,58 - 3,52 (м, 1H), 3,49 (т, J = 5,5 Гц, 2H), 3,16 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 2,75 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 2H). LCMS (m/z) = 496,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 480.	Пример 16 и 17
130	 3-([1,2,4]триазоло[4,3-<i>a</i>]пиридин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,17 (с, 1H), 8,44 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,73 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,01 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,61 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 6,28 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,26 (кв, J = 5,6 Гц, 2H), 3,63 (дд, J = 17,1, 9,8 Гц, 1H), 3,40 - 3,24 (м, 2H), 3,05 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,93 (с, 1H), 2,68 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,78 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,17 (т, J = 7,3 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 484,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 57.	Пример 3
131	 3-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,63 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,02 - 7,95 (м, 2H), 7,63 - 7,55 (м, 2H), 7,18 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 9,1, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,32 (дд, J = 9,3, 5,6 Гц, 1H), 4,30 (тт, J = 6,2, 3,1 Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,70 (дд, J = 16,7, 9,3 Гц, 1H), 3,49 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,38 - 3,32 (м, 1H), 3,17 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,97 - 1,89 (м, 2H). LCMS (m/z) = 473,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 30.	Снятие защиты Вос-групп в Примере 126 с помощью TFA

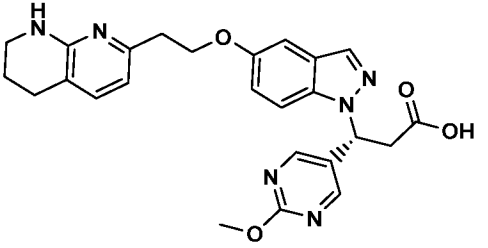
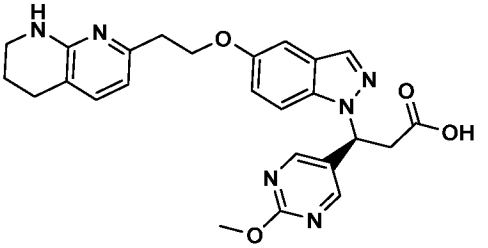
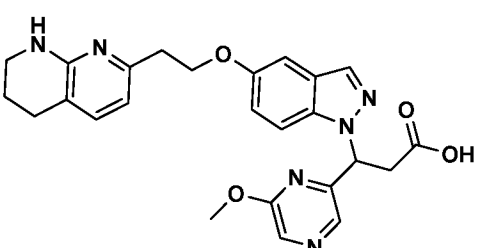
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
132	 3-([1,3]диоксоло[4,5-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,01 (д, J = 14,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 7,30 - 7,13 (м, 3H), 7,09 - 6,96 (м, 2H), 6,73 (дд, J = 7,2, 3,3 Гц, 1H), 6,23 - 6,11 (м, 1H), 6,09 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 4,28 (д, J = 8,6 Гц, 3H), 3,61 (дд, J = 16,7, 10,0 Гц, 1H), 3,22 - 3,09 (м, 3H), 2,73 (с, 2H), 1,82 (с, 3H). LCMS (m/z) = 487,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 22.	Пример 3
133	 3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,99 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,76 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,63 (дд, J = 10,9, 3,6 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,33 (кв, J = 5,0, 4,0 Гц, 3H), 4,27 - 4,20 (м, 1H), 4,20 - 4,09 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,72 (дд, J = 16,8, 10,8 Гц, 1H), 3,50 (т, J = 5,7 Гц, 2H), 3,27 - 3,14 (м, 3H), 2,81 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 1,94 (пент, J = 5,8 Гц, 2H). LCMS (m/z) = 546,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 400.	Пример 3
134	 3-(6-(1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1<i>H</i>-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,59 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,88 - 7,75 (м, 3H), 7,66 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 9,0, 2,3 Гц, 1H), 6,77 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,59 (т, J = 2,1 Гц, 1H), 6,33 - 6,24 (м, 1H), 4,27 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 3,47 (дд, J = 17,3, 8,8 Гц, 1H), 3,37 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,70 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,79 (с, 2H), 1,22 (с, 2H). LCMS (m/z) = 510,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 17.	Пример 3

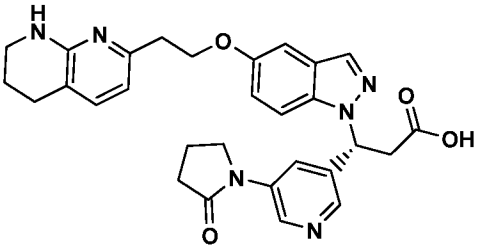
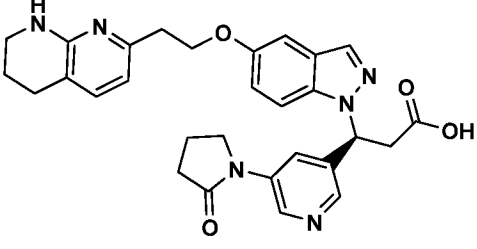
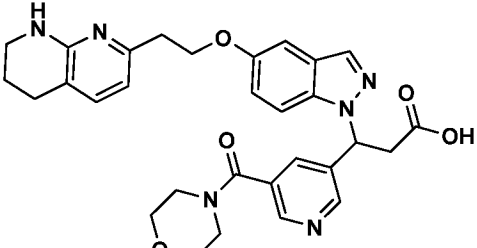
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
135	 3-(1-(Пиридин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 7,74 (д, J = 9,1 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,23 - 7,13 (м, 2H), 7,12 - 7,00 (м, 2H), 6,72 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 6,28 - 6,16 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 3,39 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,28 (дд, J = 16,9, 5,0 Гц, 1H), 3,12 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 1,80 (с, 2H), 1,22 (с, 2H). LCMS (m/z) = 510,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3,8.	Пример 3
136	 3-(2-Метил-2H-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 - 8,48 (м, 2H), 8,00 (ушир. д, J=17,9 Гц, 2H), 7,75 - 7,66 (м, 1H), 7,23 - 7,15 (м, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 1H), 7,03 - 6,96 (м, 1H), 6,45 - 6,38 (м, 1H), 6,38 - 6,31 (м, 1H), 4,31 - 4,23 (м, 2H), 4,22 - 4,13 (м, 3H), 3,74 - 3,58 (м, 2H), 2,97 - 2,86 (м, 2H), 2,66 - 2,60 (м, 2H), 2,29 (ушир. т, J=7,4 Гц, 1H), 1,83 - 1,72 (м, 2H), 1,60 - 1,48 (м, 1H), 0,87 (с, 1H). LCMS (m/z) = 497,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 41.	Пример 3
137	 3-(1-Метил-1H-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 - 8,48 (м, 1H), 8,21 - 8,15 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,74 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,62 - 7,53 (м, 1H), 7,26 - 7,18 (м, 1H), 7,07 - 6,98 (м, 1H), 6,73 - 6,66 (м, 1H), 6,44 - 6,35 (м, 1H), 4,35 - 4,21 (м, 2H), 4,08 - 3,97 (м, 3H), 3,79 - 3,68 (м, 1H), 3,44 - 3,37 (м, 1H), 3,17 - 3,07 (м, 1H), 2,77 - 2,68 (м, 2H), 1,87 - 1,76 (м, 2H). LCMS (m/z) = 497,9 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 7,0.	Пример 3

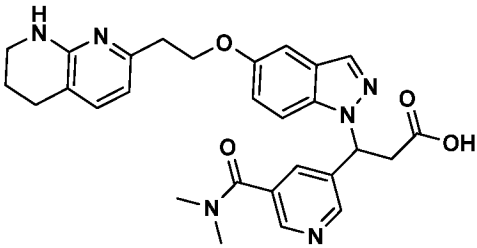
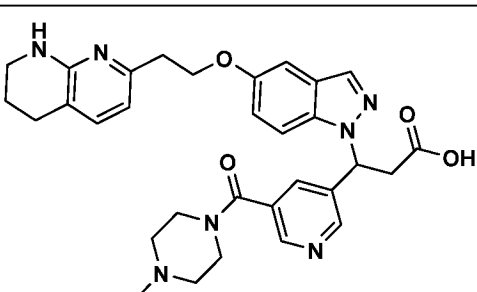
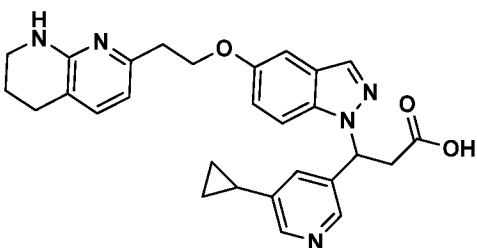
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
138	 (R)-3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,64 - 7,51 (м, 2H), 7,18 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,05 (дд, J = 9,1, 2,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,31 (дд, J = 9,4, 5,3 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 4,31 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,10 - 3,95 (м, 4H), 3,77 - 3,62 (м, 1H), 3,48 (дд, J = 6,5, 4,8 Гц, 2H), 3,17 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 3H). LCMS (m/z) = 516,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 43.	Примеры 104, 16 и 17
139	 (S)-3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (с, 3H), 7,99 (с, 1H), 7,63 - 7,53 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,05 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,31 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 4,12 - 3,94 (м, 4H), 3,71 (дд, J = 16,8, 9,4 Гц, 1H), 3,48 (тд, J = 4,9, 3,2 Гц, 3H), 3,17 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 3,13 (пент, J = 1,7 Гц, 1H), 2,80 (т, J = 6,2 Гц, 3H), 1,97 - 1,88 (м, 2H). LCMS (m/z) = 516,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 4,7.	Примеры 104, 16 и 17
140	 3-(1-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,58 - 8,48 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68 - 7,59 (м, 2H), 7,20 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,46 (дд, J=9,4, 5,5 Гц, 1H), 4,38 - 4,29 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,83 (дд, J=16,5, 9,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,47 (м, 2H), 3,43 (ушир. дд, J=16,9, 5,6 Гц, 1H), 3,21 - 3,15 (м, 2H), 2,81 (ушир. т, J=6,1 Гц, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 2H). LCMS (m/z) = 498,3 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,7.	Пример 3

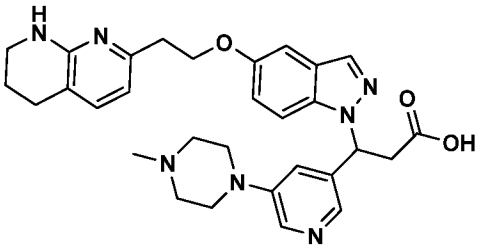
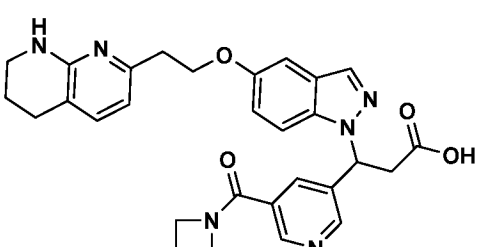
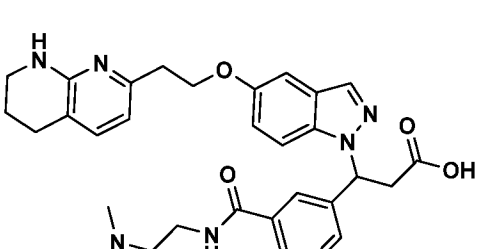
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
141	 3-(5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,91 - 8,82 (м, 1H), 8,56 - 8,49 (м, 1H), 8,17 - 8,09 (м, 1H), 8,07 - 8,00 (м, 1H), 7,84 - 7,70 (м, 2H), 7,51 - 7,42 (м, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 1H), 7,04 - 6,97 (м, 1H), 6,82 - 6,75 (м, 1H), 6,68 - 6,59 (м, 1H), 6,35 - 6,26 (м, 1H), 4,35 - 4,18 (м, 2H), 3,76 - 3,51 (м, 2H), 3,40 - 3,29 (м, 2H), 3,06 (ушир. т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2,73 - 2,64 (м, 2H), 1,84 - 1,73 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 510,3 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 8,2.	Пример 3
142	 3-(6-морфолинопиазин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,19 - 8,11 (м, 1H), 8,02 - 7,94 (м, 1H), 7,67 - 7,60 (м, 1H), 7,43 - 7,33 (м, 1H), 7,23 - 7,18 (м, 1H), 7,18 - 7,10 (м, 1H), 7,04 - 6,96 (м, 1H), 6,48 - 6,40 (м, 1H), 6,17 - 6,10 (м, 1H), 4,30 - 4,20 (м, 2H), 3,73 - 3,62 (м, 3H), 3,52 - 3,46 (м, 1H), 3,31 - 3,22 (м, 1H), 2,97 - 2,88 (м, 2H), 2,67 - 2,58 (м, 2H), 2,56 - 2,52 (м, 2H), 2,50 (ушир. с, 5H), 1,82 - 1,70 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 530,3 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 36.	Пример 3
143	 3-(5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76 - 8,62 (м, 1H), 8,39 - 8,29 (м, 1H), 8,24 - 8,17 (м, 1H), 8,07 - 8,00 (м, 2H), 7,93 - 7,88 (м, 1H), 7,78 - 7,70 (м, 1H), 7,62 - 7,55 (м, 1H), 7,35 - 7,26 (м, 1H), 7,26 - 7,16 (м, 1H), 7,14 - 7,06 (м, 1H), 7,06 - 6,97 (м, 1H), 6,74 - 6,66 (м, 1H), 6,29 - 6,17 (м, 1H), 4,26 (ушир. д, <i>J</i> =3,7 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,73 - 3,52 (м, 1H), 3,43 - 3,36 (м, 2H), 3,35 - 3,27 (м, 1H), 3,15 - 3,07 (м, 2H), 2,75 - 2,67 (м, 2H), 1,86 - 1,73 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 524,3 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 9,8.	Пример 3

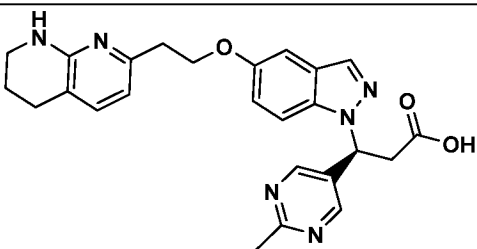
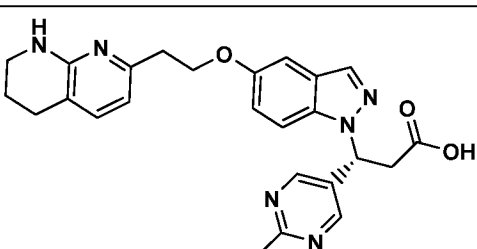
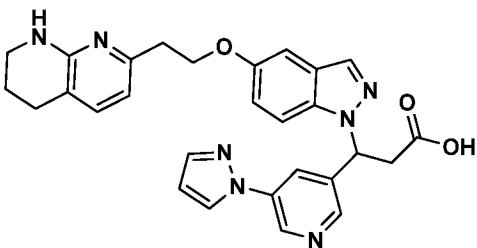
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
144	 3-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 - 8,49 (м, 1H), 8,48 - 8,37 (м, 1H), 8,09 - 7,99 (м, 1H), 7,99 - 7,90 (м, 1H), 7,75 - 7,66 (м, 1H), 7,64 - 7,56 (м, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 1H), 7,25 - 7,17 (м, 2H), 7,15 - 7,07 (м, 1H), 7,06 - 6,97 (м, 1H), 6,75 - 6,65 (м, 1H), 6,31 - 6,19 (м, 1H), 4,25 (ушир. д, <i>J</i> =2,4 Гц, 2H), 3,68 - 3,55 (м, 1H), 3,43 - 3,33 (м, 2H), 3,31 - 3,21 (м, 1H), 3,15 - 3,06 (м, 2H), 2,75 - 2,66 (м, 2H), 1,84 - 1,74 (м, 2H), 1,43 - 1,31 (м, 6H). LCMS (<i>m/z</i>) = 502,1 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,0.	Пример 3
145	 (<i>R</i>)-3-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,56 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 7,32 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,95 (д, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 6,52 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,31 (дд, <i>J</i> =9,5, 5,5 Гц, 1H), 4,13 - 3,99 (м, 2H), 3,63 (дд, <i>J</i> =15,9, 9,5 Гц, 1H), 3,41 - 3,37 (м, 2H), 3,24 - 3,18 (м, 1H), 2,94 (т, <i>J</i> =6,3 Гц, 2H), 2,70 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 1,90 - 1,82 (м, 2H), 1,54 - 1,48 (м, 6H). LCMS (<i>m/z</i>) = 502,3 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1900.	Примеры 144, 16 и 17
146	 (<i>S</i>)-3-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,61 - 8,51 (м, 1H), 8,43 - 8,33 (м, 1H), 8,02 - 7,92 (м, 2H), 7,55 - 7,48 (м, 1H), 7,39 - 7,31 (м, 1H), 7,05 - 6,99 (м, 1H), 6,99 - 6,91 (м, 1H), 6,58 - 6,51 (м, 1H), 6,34 - 6,24 (м, 1H), 4,13 - 4,02 (м, 2H), 3,62 (дд, <i>J</i> =15,9, 9,5 Гц, 1H), 3,40 - 3,36 (м, 2H), 3,25 - 3,18 (м, 1H), 2,96 (т, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 2,70 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 1,50 - 1,47 (м, 6H). LCMS (<i>m/z</i>) = 502,3 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,2.	Примеры 144, 16 и 17

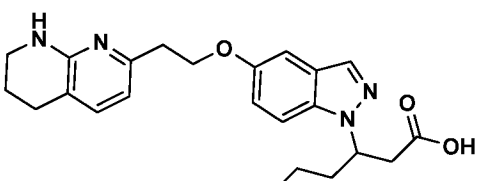
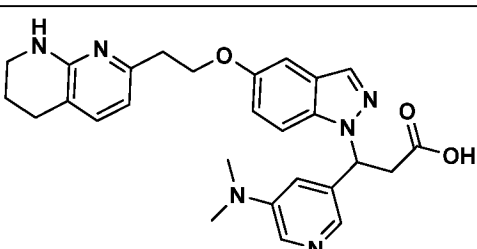
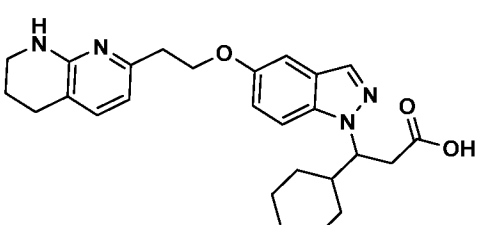
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
147	 (R)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 - 8,47 (м, 2H), 8,09 - 7,90 (м, 1H), 7,84 - 7,72 (м, 1H), 7,65 - 7,54 (м, 1H), 7,25 - 7,17 (м, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 1H), 6,80 - 6,60 (м, 1H), 6,36 - 6,16 (м, 1H), 4,28 (ушир. с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,68 - 3,55 (м, 1H), 3,30 (дд, J=16,6, 5,0 Гц, 1H), 3,18 - 3,07 (м, 2H), 2,75 - 2,68 (м, 2H), 1,86 - 1,74 (м, 2H), 1,19 (с, 1H). LCMS (m/z) = 475,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 620.	Примеры 92, 16 и 17
148	 (S)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 - 8,54 (м, 2H), 8,08 - 7,92 (м, 1H), 7,85 - 7,71 (м, 1H), 7,69 - 7,53 (м, 1H), 7,25 - 7,15 (м, 1H), 7,12 - 6,93 (м, 1H), 6,79 - 6,62 (м, 1H), 6,30 - 6,17 (м, 1H), 4,34 - 4,18 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,66 - 3,53 (м, 1H), 3,35 - 3,22 (м, 1H), 3,19 - 3,07 (м, 2H), 2,80 - 2,66 (м, 2H), 1,88 - 1,74 (м, 2H), 1,30 - 1,14 (м, 1H). LCMS (m/z) = 475,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 18.	Примеры 92, 16 и 17
149	 3-(6-метоксипиразин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,66 - 7,56 (м, 3H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (дд, J=9,1, 1,4 Гц, 1H), 6,77 (ушир. с, 1H), 6,34 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,36 (ушир. т, J=5,8 Гц, 2H), 4,02 - 3,95 (м, 3H), 3,63 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,57 (ушир. д, J=8,5 Гц, 1H), 3,53 - 3,46 (м, 2H), 3,21 (ушир. т, J=5,8 Гц, 2H), 2,86 - 2,79 (м, 2H), 2,01 - 1,90 (м, 2H). LCMS (m/z) = 475,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2300.	Пример 3

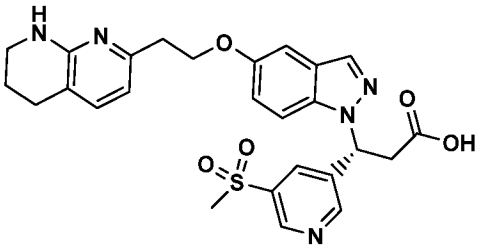
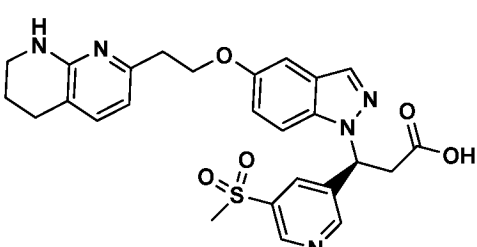
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
150	 (<i>R</i>)-3-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,94 - 8,83 (м, 1H), 8,39 - 8,33 (м, 1H), 8,33 - 8,23 (м, 1H), 8,04 - 7,96 (м, 1H), 7,55 (ушир. с, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 7,12 - 7,00 (м, 1H), 6,70 (ушир. с, 1H), 6,36 - 6,26 (м, 1H), 4,38 - 4,22 (м, 2H), 3,99 - 3,82 (м, 2H), 3,78 - 3,66 (м, 1H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 3,38 - 3,33 (м, 1H), 3,21 - 3,12 (м, 2H), 2,86 - 2,77 (м, 2H), 2,66 - 2,50 (м, 2H), 2,26 - 2,13 (м, 2H), 1,93 (дт, <i>J</i> =11,7, 6,0 Гц, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 527,2 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 110.	Примеры 102, 16 и 17
151	 (<i>S</i>)-3-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,94 - 8,83 (м, 1H), 8,39 - 8,33 (м, 1H), 8,33 - 8,23 (м, 1H), 8,04 - 7,96 (м, 1H), 7,55 (ушир. с, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 7,12 - 7,00 (м, 1H), 6,70 (ушир. с, 1H), 6,36 - 6,26 (м, 1H), 4,38 - 4,22 (м, 2H), 3,99 - 3,82 (м, 2H), 3,78 - 3,66 (м, 1H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 3,38 - 3,33 (м, 1H), 3,21 - 3,12 (м, 2H), 2,86 - 2,77 (м, 2H), 2,66 - 2,50 (м, 2H), 2,26 - 2,13 (м, 2H), 1,93 (дт, <i>J</i> =11,7, 6,0 Гц, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 527,2 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 1.	Примеры 102, 16 и 17
152	 3-(5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,76 - 8,64 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82 (т, <i>J</i> =1,8 Гц, 1H), 7,66 - 7,56 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> =9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,76 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,35 (дд, <i>J</i> =9,1, 5,8 Гц, 1H), 4,34 (тд, <i>J</i> =5,8, 2,1 Гц, 2H), 3,73 (ушир. дд, <i>J</i> =16,8, 9,1 Гц, 5H), 3,55 (ушир. с, 2H), 3,53 - 3,47 (м, 2H), 3,46 - 3,36 (м, 1H), 3,20 (ушир. т, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2,83 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 1,95 (дт, <i>J</i> =11,6, 6,1 Гц, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 557,1 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 22.	Пример 3

Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
153	 3-(5-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,67 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,60 (д, <i>J</i> =8,5 Гц, 2H), 7,20 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> =9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,75 (д, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 6,35 (дд, <i>J</i> =9,1, 5,8 Гц, 1H), 4,33 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,73 (дд, <i>J</i> =16,6, 9,2 Гц, 1H), 3,53 - 3,47 (м, 2H), 3,45 - 3,35 (м, 1H), 3,19 (т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,81 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 1,99 - 1,90 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 515,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 17.	Пример 3
154	 3-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,64 - 7,57 (м, 2H), 7,20 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 7,08 (дд, <i>J</i> =9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (д, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 6,36 (дд, <i>J</i> =8,9, 5,9 Гц, 1H), 4,33 (ушир. т, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 3,72 (ушир. дд, <i>J</i> =16,6, 9,2 Гц, 2H), 3,55 - 3,47 (м, 3H), 3,46 - 3,35 (м, 2H), 3,24 - 3,15 (м, 3H), 2,96 (с, 3H), 2,81 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 2,01 - 1,88 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 570,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 29.	Пример 3
155	 3-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,52 (ушир. с, 1H), 8,44 (ушир. с, 1H), 8,02 (ушир. д, <i>J</i> =9,6 Гц, 2H), 7,66 - 7,55 (м, 2H), 7,27 - 7,13 (м, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> =9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,72 (д, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 6,36 (ушир. дд, <i>J</i> =8,9, 5,6 Гц, 1H), 4,31 (ушир. т, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 3,68 (ушир. дд, <i>J</i> =16,8, 9,1 Гц, 1H), 3,48 (ушир. т, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 3,39 (ушир. дд, <i>J</i> =16,8, 5,5 Гц, 1H), 3,18 (ушир. т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2,80 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 2,15 - 2,00 (м, 1H), 1,93 (квint, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 1,25 - 1,12 (м, 2H), 0,95 - 0,77 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 484,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,3.	Пример 3

Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
156	 3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,42 - 8,33 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,07 - 8,01 (м, 2H), 7,67 - 7,57 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, <i>J</i> =9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,37 (дд, <i>J</i> =9,2, 5,6 Гц, 1H), 4,33 (ушир. т, <i>J</i> =5,1 Гц, 2H), 3,73 (ушир. дд, <i>J</i> =16,8, 9,4 Гц, 2H), 3,55 - 3,48 (м, 3H), 3,42 (ушир. дд, <i>J</i> =16,9, 5,6 Гц, 2H), 3,24 - 3,17 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,82 (ушир. т, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 1,99 - 1,88 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 542,2 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 8,8.	Пример 3
157	 3-(5-(азетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,82 - 8,72 (м, 2H), 8,18 - 8,06 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,64 - 7,57 (м, 2H), 7,20 (д, <i>J</i> =2,2 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> =9,1, 2,2 Гц, 1H), 6,74 (д, <i>J</i> =7,4 Гц, 1H), 6,38 (дд, <i>J</i> =8,8, 5,8 Гц, 1H), 4,39 - 4,23 (м, 4H), 4,19 (ушир. т, <i>J</i> =7,7 Гц, 2H), 3,72 (дд, <i>J</i> =16,8, 9,1 Гц, 1H), 3,55 - 3,46 (м, 2H), 3,45 - 3,36 (м, 1H), 3,19 (ушир. т, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 2,81 (ушир. т, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2,43 - 2,31 (м, 2H), 2,00 - 1,89 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 527,0 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 32.	Пример 3
158	 3-(5-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)-пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этоксид)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,93 (ушир. с, 1H), 8,75 (ушир. с, 1H), 8,36 (ушир. с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 - 7,57 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,07 (ушир. д, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 6,74 (ушир. д, <i>J</i> =7,2 Гц, 1H), 6,37 (ушир. дд, <i>J</i> =8,3, 5,8 Гц, 1H), 4,33 (ушир. с, 2H), 3,85 - 3,69 (м, 3H), 3,50 (ушир. с, 2H), 3,45 - 3,36 (м, 3H), 3,23 - 3,13 (м, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,81 (ушир. т, <i>J</i> =5,5 Гц, 2H), 2,00 - 1,89 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 558,2 (<i>M</i> +H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 13.	Пример 3

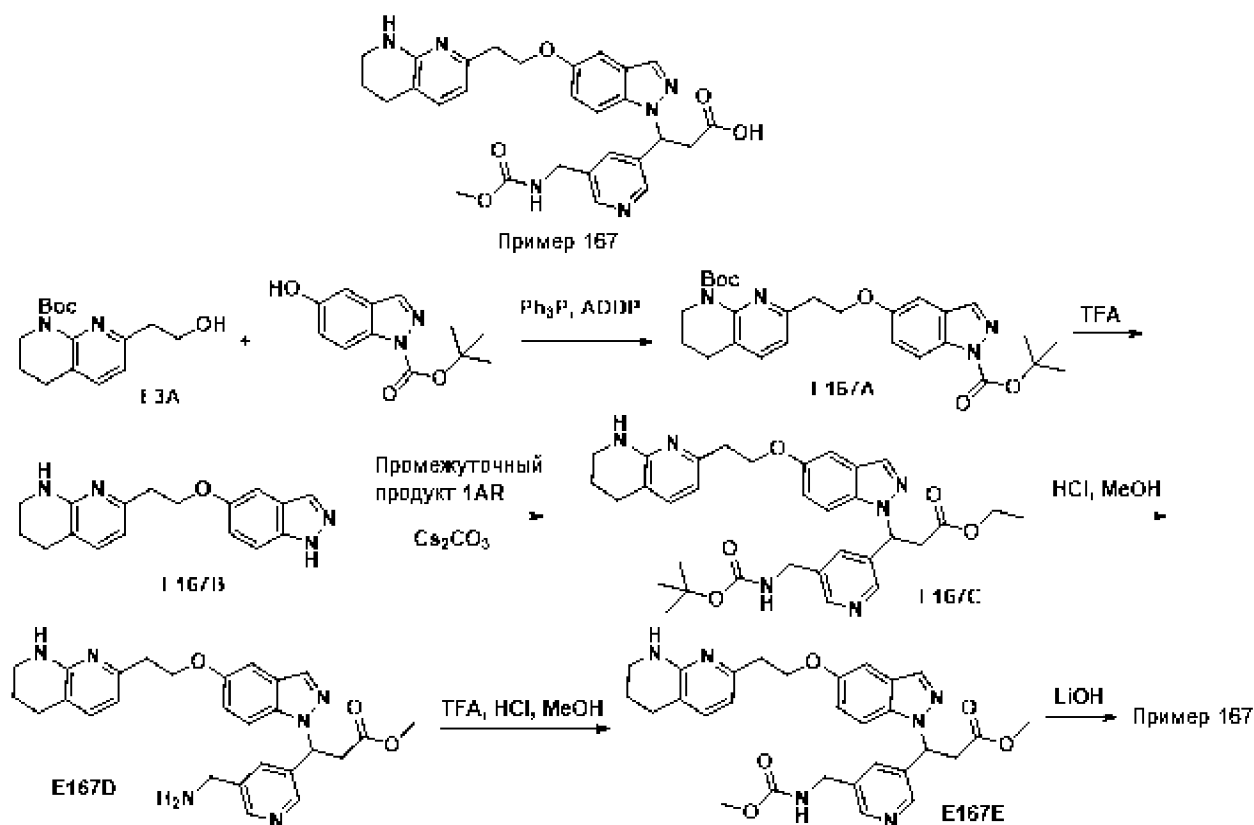
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
159	 (<i>S</i>)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (с, 2H), 8,05 - 7,98 (м, 1H), 7,67 - 7,56 (м, 2H), 7,24 - 7,17 (м, 1H), 7,13 - 7,04 (м, 1H), 6,81 - 6,69 (м, 1H), 6,34 - 6,25 (м, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 2H), 3,75 - 3,65 (м, 1H), 3,55 - 3,48 (м, 2H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,23 - 3,16 (м, 2H), 2,86 - 2,77 (м, 2H), 2,69 - 2,57 (м, 3H), 1,98 - 1,91 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 459,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 47.	Примеры 66, 16 и 17
160	 (<i>R</i>)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,70 (с, 2H), 8,05 - 7,98 (м, 1H), 7,67 - 7,56 (м, 2H), 7,24 - 7,17 (м, 1H), 7,13 - 7,04 (м, 1H), 6,81 - 6,69 (м, 1H), 6,34 - 6,25 (м, 1H), 4,38 - 4,30 (м, 2H), 3,75 - 3,65 (м, 1H), 3,55 - 3,48 (м, 2H), 3,42 - 3,35 (м, 1H), 3,23 - 3,16 (м, 2H), 2,86 - 2,77 (м, 2H), 2,69 - 2,57 (м, 3H), 1,98 - 1,91 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 459,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 2600.	Пример 3
161	 3-(5-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 9,58 - 9,40 (м, 1H), 9,08 - 9,01 (м, 1H), 8,83 - 8,75 (м, 1H), 8,51 - 8,42 (м, 1H), 8,02 - 7,96 (м, 2H), 7,81 - 7,76 (м, 1H), 7,39 - 7,33 (м, 2H), 7,07 (ушир. д, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 6,97 - 6,94 (м, 1H), 6,57 - 6,54 (м, 1H), 6,52 - 6,49 (м, 1H), 6,37 - 6,29 (м, 1H), 4,31 - 4,22 (м, 2H), 4,01 - 3,99 (м, 1H), 3,84 - 3,77 (м, 1H), 3,51 - 3,46 (м, 3H), 3,19 - 3,13 (м, 2H), 2,78 - 2,72 (м, 2H), 1,96 - 1,89 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 510,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,5.	Пример 3

Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
162	 3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)гексановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,25 - 8,09 (м, 1H), 7,51 - 7,44 (м, 1H), 7,12 - 7,06 (м, 1H), 7,02 - 6,97 (м, 1H), 6,87 - 6,81 (м, 1H), 6,42 - 6,36 (м, 1H), 4,80 (дт, <i>J</i> =9,0, 4,7 Гц, 1H), 4,24 - 4,15 (м, 2H), 3,28 - 3,19 (м, 2H), 3,03 - 2,84 (м, 4H), 2,65 - 2,57 (м, 2H), 1,95 - 1,85 (м, 2H), 1,81 - 1,69 (м, 3H), 1,14 - 1,01 (м, 1H), 0,94 - 0,81 (м, 1H), 0,82 - 0,74 (м, 3H). LCMS (<i>m/z</i>) = 409,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 730.	Пример 3
163	 3-(5-(диметиламино)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,01 - 7,96 (м, 1H), 7,95 - 7,93 (м, 1H), 7,85 - 7,78 (м, 1H), 7,68 - 7,63 (м, 1H), 7,19 - 7,14 (м, 1H), 7,08 - 7,04 (м, 2H), 6,99 - 6,93 (м, 1H), 6,39 - 6,31 (м, 2H), 6,17 - 6,10 (м, 1H), 4,28 - 4,17 (м, 2H), 3,64 - 3,55 (м, 1H), 3,26 - 3,20 (м, 1H), 2,92 - 2,83 (м, 8H), 2,64 - 2,58 (м, 2H), 1,77 - 1,71 (м, 2H). LCMS (<i>m/z</i>) = 487,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3,8.	Пример 3
164	 3-циклогексил-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,73 - 7,67 (м, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,86 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 6,78 - 6,72 (м, 1H), 6,18 (д, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 6,12 - 6,06 (м, 1H), 4,55 - 4,45 (м, 1H), 4,07 - 3,99 (м, 2H), 3,07 - 2,99 (м, 1H), 2,81 - 2,66 (м, 3H), 2,47 - 2,37 (м, 2H), 1,67 - 1,42 (м, 5H), 1,37 - 1,23 (м, 2H), 1,05 - 0,89 (м, 2H), 0,86 - 0,52 (м, 5H). LCMS (<i>m/z</i>) = 449,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3200.	Пример 3

Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
165	 (<i>R</i>)-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,00 - 8,91 (м, 2H), 8,30 - 8,23 (м, 1H), 8,11 - 8,03 (м, 1H), 7,83 - 7,75 (м, 1H), 7,65 - 7,57 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 1H), 6,76 - 6,69 (м, 1H), 6,49 - 6,40 (м, 1H), 4,33 - 4,22 (м, 2H), 3,93 - 3,86 (м, 1H), 3,71 - 3,60 (м, 1H), 3,32 - 3,28 (м, 1H), 3,19 - 3,08 (м, 2H), 2,76 - 2,68 (м, 2H), 2,54 - 2,52 (м, 3H), 1,86 - 1,75 (м, 2H), 1,29 - 1,19 (м, 1H). LCMS (m/z) = 522,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 540.	Примеры 125, 16 и 17
166	 (<i>S</i>)-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,00 - 8,91 (м, 2H), 8,30 - 8,23 (м, 1H), 8,11 - 8,03 (м, 1H), 7,83 - 7,75 (м, 1H), 7,65 - 7,57 (м, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 1H), 6,76 - 6,69 (м, 1H), 6,49 - 6,40 (м, 1H), 4,33 - 4,22 (м, 2H), 3,93 - 3,86 (м, 1H), 3,71 - 3,60 (м, 1H), 3,32 - 3,28 (м, 1H), 3,19 - 3,08 (м, 2H), 2,76 - 2,68 (м, 2H), 2,54 - 2,52 (м, 3H), 1,86 - 1,75 (м, 2H), 1,29 - 1,19 (м, 1H). LCMS (m/z) = 522,2 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 5,2.	Примеры 125, 16 и 17

Пример 167

3-(5-(((Метоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой дитрифторацетат кислоты



Промежуточный продукт **E167A**: К раствору Промежуточного продукта **E3A** (3,53 г, 12,7 ммоль), *трет*-бутил-5-гидрокси-1H-индазол-1-карбоксилата [(WO 2016/21043), 2,7 г, 11,5 ммоль] и Ph_3P (3,78 г, 14,4 ммоль) в THF (70 мл), поддерживаемому на бане со льдом в воде, по каплям в течение 5 мин добавляли (*E*)-дiazen-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (3,64 г, 14,41 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли раствором NaHCO_3 (водный, насыщенный, 30 мл), полученную водную смесь экстрагировали EtOAc (3 $\times$ 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), а затем сушили над Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом флэш-хроматографии (градиент 0 - 100% гексаны в этилацетате) с получением Промежуточного продукта **E167A** (3,94 г, 69%). ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,09 - 8,01 (м, 2H), 7,37 - 7,32 (м, 1H), 7,20 - 7,15 (м, 2H), 6,98 - 6,93 (м, 1H), 4,44 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,81 - 3,76 (м, 2H), 3,29 - 3,20 (м, 2H), 2,80 - 2,74 (м, 2H), 1,98 - 1,92 (м, 2H), 1,76 - 1,75 (м, 1H), 1,75 - 1,73 (м, 9H), 1,53 (с, 9H). LCMS (ES): m/z 495,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточный продукт **E167B**: К раствору Промежуточного продукта **E167A** (3,94 г, 7,97 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли TFA (8 мл, 104 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали, и очищали неочищенный продукт методом обращенно-фазовой хроматографии среднего давления (градиент 10-90% вода с 0,1% TFA/ацетонитрил) с получением трифторацетата Промежуточного продукта **E167B** (2,63 г,

6,44 ммоль, выход 81%). ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 10,39 - 10,23 (м, 1H), 8,17 - 7,88 (м, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 1H), 7,37 - 7,31 (м, 1H), 7,19 - 7,12 (м, 1H), 7,11 - 6,96 (м, 1H), 6,59 - 6,48 (м, 1H), 4,48 - 4,23 (м, 2H), 3,63 - 3,41 (м, 2H), 3,31 - 3,09 (м, 2H), 2,84 - 2,61 (м, 2H), 2,04 - 1,83 (м, 2H). LCMS (ES): m/z 295,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточный продукт **E167C**: К раствору трифторацетата Промежуточного продукта **E167B**, (100 мг, 0,245 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли карбонат цезия (239 мг, 0,735 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли Промежуточный продукт **1AR** (75 мг, 0,245 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 $\times$ 100 мм; градиент от 75% A:25% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E167C** (95 мг, 0,115 ммоль, выход 47%). LCMS (ES): m/z 601,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

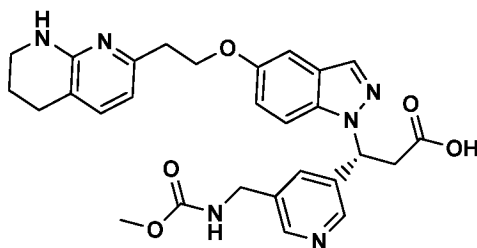
Промежуточный продукт **E167D**: К раствору бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E167C** (95 мг, 0,115 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0,115 мл, 0,459 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 суток. Смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 $\times$ 100 мм; градиент от 75% A:25% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением тритрифторацетата Промежуточного продукта **E167D** (50 мг, 0,060 ммоль, выход 53%). LCMS (ES): m/z 487,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

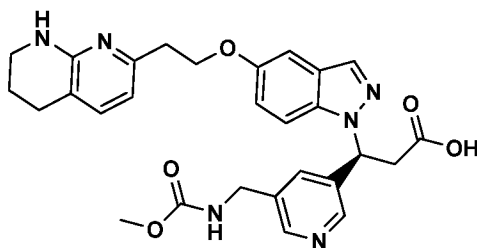
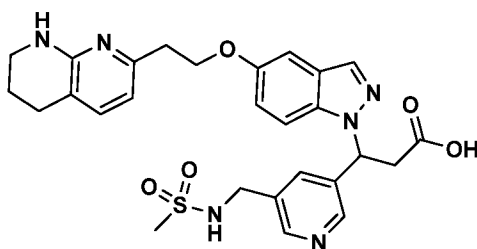
Промежуточный продукт **E167E**: К раствору тритрифторацетата **E167D** (16 мг, 0,019 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли триэтиламин (0,013 мл, 0,097 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем добавляли метилкарбонохлоридат (2,74 мг, 0,029 ммоль), и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Спустя 4 ч, реакционную смесь разбавляли нас. водным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 $\times$ 100 мм; градиент от 20% A:80% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E167E** (13 мг,

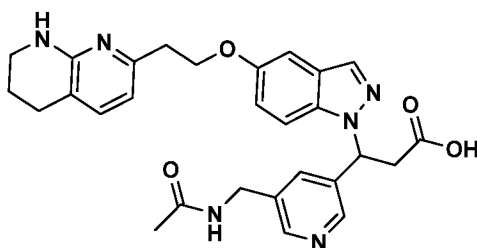
0,017 ммоль, выход 87%). LCMS (ES): m/z 545,1 $[M+H]^+$.

Пример 167: К раствору бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E167E** (13 мг, 0,017 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 1 М водный раствор LiOH (0,067 мл, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением TFA, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 $\times$ 100 мм; градиент от 20% A:80% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E167** (12 мг, 0,016 ммоль, выход 94%). ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,55 (ушир. с, 1H), 8,47 (ушир. с, 1H), 8,10 - 7,91 (м, 2H), 7,59 (ушир. т, $J=9,4$ Гц, 2H), 7,20 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=9,1, 2,2$ Гц, 1H), 6,77 - 6,72 (м, 1H), 6,34 (ушир. дд, $J=9,2, 5,4$ Гц, 1H), 4,37 - 4,28 (м, 4H), 3,72 (ушир. дд, $J=16,8, 9,4$ Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 3,43 - 3,35 (м, 1H), 3,19 (ушир. т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,82 (ушир. т, $J=6,1$ Гц, 2H), 1,99 - 1,91 (м, 2H). LCMS (m/z) = 531,1 $(M+H)^+$. IC₅₀ в отношении α V β 6 человека (нМ) = 15.

Следующие Примеры получали с использованием способов, аналогичных указанным в представленной ниже таблице.

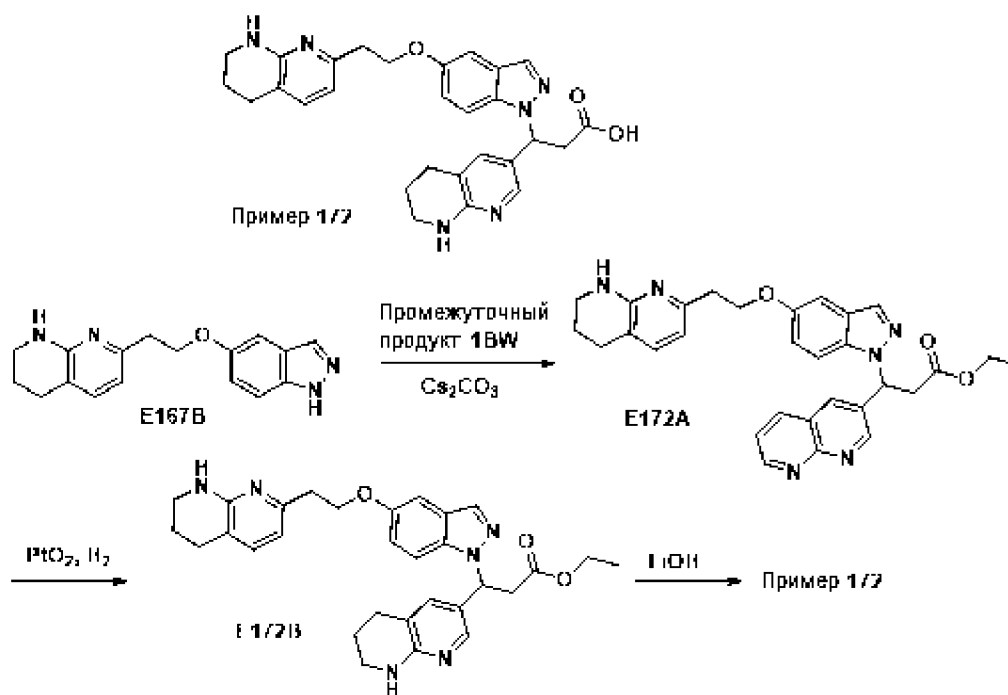
Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
168	 (R)-3-(5-(((метоксикарбонил)амино)метил)-пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,48 - 8,41 (м, 1H), 8,39 - 8,33 (м, 1H), 8,00 - 7,94 (м, 1H), 7,81 - 7,75 (м, 1H), 7,54 - 7,49 (м, 1H), 7,32 - 7,28 (м, 1H), 7,04 - 7,00 (м, 1H), 6,99 - 6,93 (м, 1H), 6,55 - 6,50 (м, 1H), 6,33 - 6,27 (м, 1H), 4,30 - 4,25 (м, 2H), 4,16 - 4,03 (м, 2H), 3,66 - 3,56 (м, 4H), 3,40 - 3,36 (м, 5H), 3,25 - 3,19 (м, 1H), 2,97 - 2,93 (м, 2H), 2,73 - 2,68 (м, 2H), 1,90 - 1,83 (м, 2H). LCMS (m/z) = 531,4 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 740.	Примеры 167, 16 и 17

Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
169	 (S)-3-(5-(((метоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,52 - 8,30 (м, 2H), 8,00 - 7,93 (м, 1H), 7,80 - 7,76 (м, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,32 - 7,27 (м, 1H), 7,05 - 7,01 (м, 1H), 6,99 - 6,94 (м, 1H), 6,55 - 6,50 (м, 1H), 6,33 - 6,26 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,16 - 4,04 (м, 2H), 3,66 - 3,55 (м, 4H), 3,41 - 3,36 (м, 3H), 3,24 - 3,18 (м, 1H), 2,98 - 2,93 (м, 2H), 2,73 - 2,68 (м, 2H), 1,90 - 1,84 (м, 2H). LCMS (m/z) = 515,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 3,7.	Примеры 167, 16 и 17
170	 3-(5-(метилсульфонамидометил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,59 - 8,45 (м, 2H), 8,07 - 7,93 (м, 2H), 7,68 - 7,55 (м, 2H), 7,20 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=9,4, 2,2 Гц, 1H), 6,77 (ушир. д, J=7,4 Гц, 1H), 6,40 - 6,25 (м, 1H), 4,43 - 4,22 (м, 4H), 3,74 (ушир. дд, J=16,8, 9,4 Гц, 1H), 3,51 (ушир. т, J=5,6 Гц, 3H), 3,23 - 3,15 (м, 2H), 2,90 - 2,78 (м, 4H), 2,00 - 1,88 (м, 2H). LCMS (m/z) = 552,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 18.	Пример 167

Пример №	Структура и название	Аналитические данные	Способ
171	 3-(5-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота	¹ H-ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 8,63 - 8,49 (м, 1H), 8,49 - 8,43 (м, 1H), 8,07 - 7,84 (м, 2H), 7,65 - 7,55 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 7,07 (дд, <i>J</i> =9,2, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (ушир. д, <i>J</i> =6,1 Гц, 1H), 6,38 - 6,30 (м, 1H), 4,44 - 4,36 (м, 2H), 4,33 (ушир. т, <i>J</i> =5,1 Гц, 2H), 3,97 - 3,89 (м, 1H), 3,72 (дд, <i>J</i> =16,8, 9,4 Гц, 1H), 3,54 - 3,48 (м, 2H), 3,23 - 3,15 (м, 2H), 2,83 (ушир. т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 2,00 - 1,91 (м, 5H). LCMS (<i>m/z</i>) = 515,1 (M+H) ⁺ . IC ₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 46.	Пример

Пример 172

3-(5-(2-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)пропановой кислоты дитрифторацетат



Промежуточный продукт **E172A**: К раствору трифторацетата Промежуточного продукта **E167B** (55 мг, 0,135 ммоль) в ацетонитриле (1,2 мл) добавляли карбонат цезия (132 мг, 0,404 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли Промежуточный продукт **1BW** (30,7 мг, 0,135), и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 6 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 20% A:80% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E172A** (62 мг, 0,083 ммоль, выход 61,3%). LCMS (ES): m/z 523,1 [M+H]⁺.

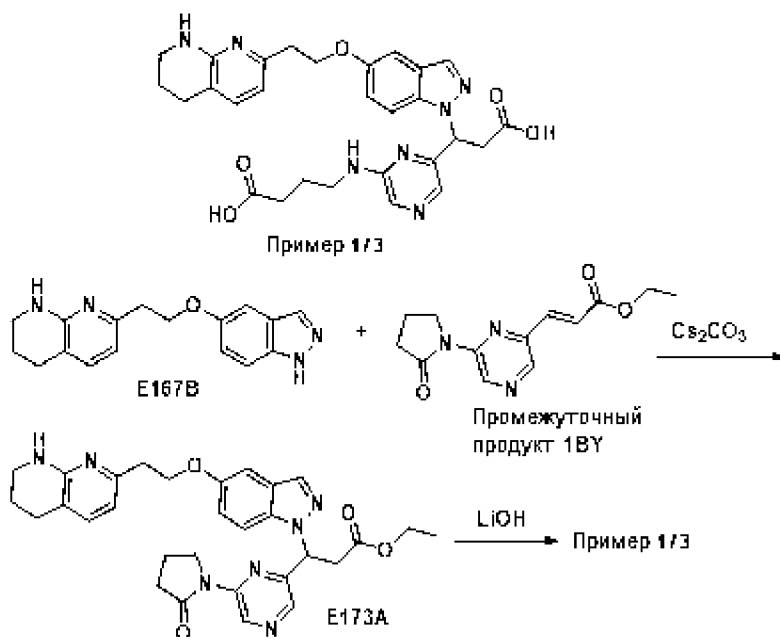
Промежуточный продукт **E172B**: К дегазированному раствору **E172A** в EtOH (0,7 мл) добавляли оксид платины(IV) (3 мг, 0,013 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч в атмосфере водорода (баллон). Реакционную смесь продували азотом, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт разбавляли MeCN, фильтровали и очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 75% A:25% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E172B** (22 мг, 0,029 ммоль, выход 35,3%). LCMS (ES): m/z 527,1 [M+H]⁺.

Пример **172**: К раствору бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E172B** (22 мг, 0,029 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли 1 М водный раствор LiOH (0,117 мл, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь

нейтрализовали добавлением TFA, фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток разбавляли очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 20% А:80% В до 0% А:100% В (А = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (В = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E172** (11 мг, 0,014 ммоль, выход 46,7%). ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,96 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,70 (ушир. с, 1H), 7,65 - 7,52 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (ушир. д, *J*=9,1 Гц, 1H), 6,73 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,10 (ушир. дд, *J*=8,8, 6,1 Гц, 1H), 4,31 (ушир. т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,59 (ушир. дд, *J*=16,5, 9,1 Гц, 1H), 3,53 - 3,39 (м, 4H), 3,30 - 3,22 (м, 1H), 3,18 (ушир. т, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,87 - 2,72 (м, 4H), 2,01 - 1,85 (м, 4H). LCMS (*m/z*) = 499,1 (M+H)⁺. IC₅₀ в отношении αVβ6 человека (нМ) = 12.

Пример 173

4-(((6-(2-Карбокси-1-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)этил)пиразин-2-ил)амино)бутановой кислоты трифторацетат



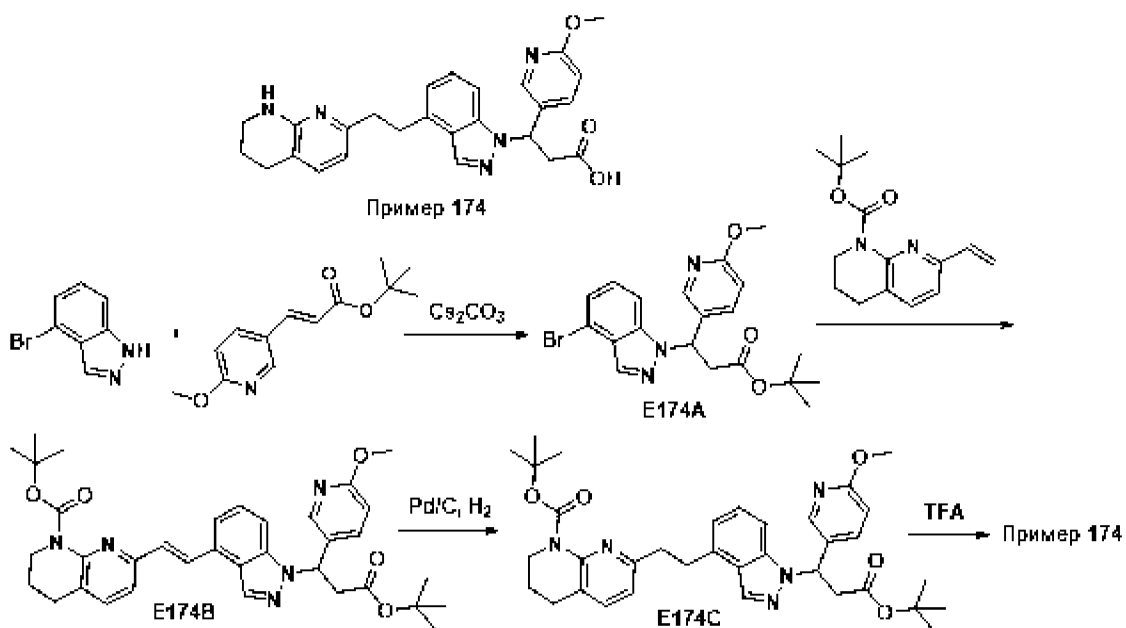
Промежуточный продукт **E173A**: К раствору трифторацетата Промежуточного продукта **E167B**, (136 мг, 0,463 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли карбонат цезия (453 мг, 1,389 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли Промежуточный продукт **1BY** (121 мг, 0,463 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент от 20% А:80% В до 0% А:100% В (А = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (В = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E173A** (19,6 мг, 0,035 ммоль, выход 7%).

LCMS (ES): m/z 556,3 $[M+H]^+$.

Пример 173: К раствору бис(трифторацетата) Промежуточного продукта **E173A** (19,6 мг, 0,035 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 1 М водный раствор LiOH (0,106 мл, 0,106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, разбавляли ацетонитрилом и фильтровали. Продукт очищали методом обращенно-фазовой препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 $\times$ 100 мм; градиент от 20% A:80% B до 0% A:100% B (A = 90% H₂O/10% MeOH + 0,1% TFA) в течение 10 мин; (B = 90% MeOH/10% H₂O + 0,1% TFA); обнаружение при 220 нм) с получением трифторацетата Примера **173** (8,1 мг, 0,011 ммоль, выход 32%). ¹H-ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,00 - 7,97 (м, 1H), 7,64 - 7,61 (м, 2H), 7,59 - 7,55 (м, 1H), 7,24 - 7,21 (м, 1H), 7,10 - 7,09 (м, 1H), 7,09 - 7,07 (м, 1H), 6,80 - 6,77 (м, 1H), 6,21 - 6,16 (м, 1H), 4,37 - 4,31 (м, 3H), 3,54 - 3,50 (м, 4H), 3,42 - 3,39 (м, 2H), 3,23 - 3,19 (м, 3H), 2,85 - 2,81 (м, 3H), 2,36 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,98 - 1,94 (м, 3H), 1,86 (т, $J=7,2$ Гц, 2H). LCMS (m/z) = 546,3 $(M+H)^+$. IC₅₀ в отношении α V β 6 человека (нМ) = 370.

Пример 174

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты трифторацетат



Промежуточный продукт **E174A**: К смеси *tert*-бутил-(*E*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)акрилата [(*J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1959) 0,746 г, 3,17 ммоль] и 4-бром-1H-индазола (0,500 г, 2,54 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли DBU (0,383 мл, 2,54 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 48 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в

условиях вакуума. Неочищенный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (2% MeOH в дихлорметане) с получением **E174A** (447 мг, 1,034 ммоль, выход 41%). ¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,18 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=8,8$, 2,5 Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,31 - 7,27 (м, 1H), 7,25 - 7,16 (м, 1H), 6,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,00 (дд, $J=9,2$, 5,9 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,64 (дд, $J=16,1$, 9,3 Гц, 1H), 3,16 (дд, $J=16,1$, 6,0 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H). LCMS (ES): m/z 432,2, 434,2 $[M+H]^+$.

Промежуточный продукт **E174B**: Во флакон с дегазированной смесью *трет*-бутил-7-винил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата [(*Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 334), 0,100 г, 0,384 ммоль], Промежуточного продукта **E174A** (0,166 г, 0,384 ммоль), три-*орто*-толилфосфина (0,023 г, 0,077 ммоль) и триэтиламина (0,107 мл, 0,768 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли ацетат палладия(II) (8,62 мг, 0,038 ммоль). Свободное пространство флакона продували азотом, и герметизировали флакон. Смесью нагревали при 100°C в течение 20 ч. После охлаждения до к.т., с сосуда снимали крышку, содержимое сосуда разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (5% метанол в дихлорметане) с получением **E174B** (238 мг, 0,389 ммоль, выход 101%). Продукт представлял собой смесь *цис/транс* изомеров и содержал минорные примеси. Вещество использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. LCMS (m/z) = 612,43 $(M+H)^+$.

Промежуточный продукт **E174C**: В колбу с раствором **E174B** (238 мг, 0,389 ммоль) в метаноле в атмосфере азота добавляли 10% палладированный уголь (41,4 мг, 0,389 ммоль). Сосуд частично вакуумировали и неоднократно продували водородом. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в атмосфере водорода (двойной баллон). Спустя 24 ч, реакционную смесь продували азотом и фильтровали через Celite. Концентрированный фильтрат очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (5-10% MeOH в дихлорметане) с получением **E174C** (25 мг, 0,040 ммоль, выход 10%). LCMS (m/z) = 614,4 $(M+H)^+$.

Пример 174. Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к раствору **E174C** (41,8 мг, 0,068 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). Полученную смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч. Смесью концентрировали под струей осушенного азота. Остаток растворяли в метаноле и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм, подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-

40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением Примера **172** (29,4 мг, 0,062 ммоль, выход 91%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 - 8,22 (м, 1H), 8,22 - 8,15 (м, 1H), 7,74 - 7,65 (м, 1H), 7,65 - 7,56 (м, 1H), 7,31 - 7,22 (м, 1H), 7,07 - 6,99 (м, 1H), 6,97 - 6,90 (м, 1H), 6,77 - 6,69 (м, 1H), 6,38 - 6,27 (м, 2H), 6,25 - 6,13 (м, 1H), 3,82 - 3,73 (м, 3H), 3,63 (ушир. с, 1H), 3,31 - 3,12 (м, 5H), 2,88 - 2,77 (м, 2H), 2,64 - 2,56 (м, 2H), 1,80 - 1,70 (м, 2H). LCMS (m/z) = 458,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. IC_{50} в отношении $\alpha\text{V}\beta 6$ человека (нМ) = 540.

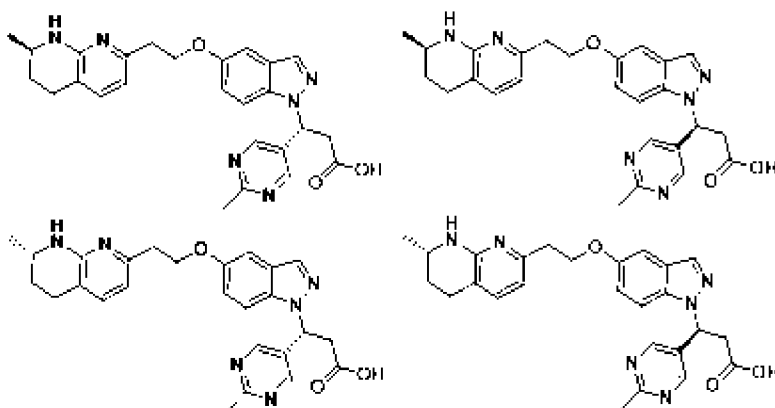
Примеры 175-178

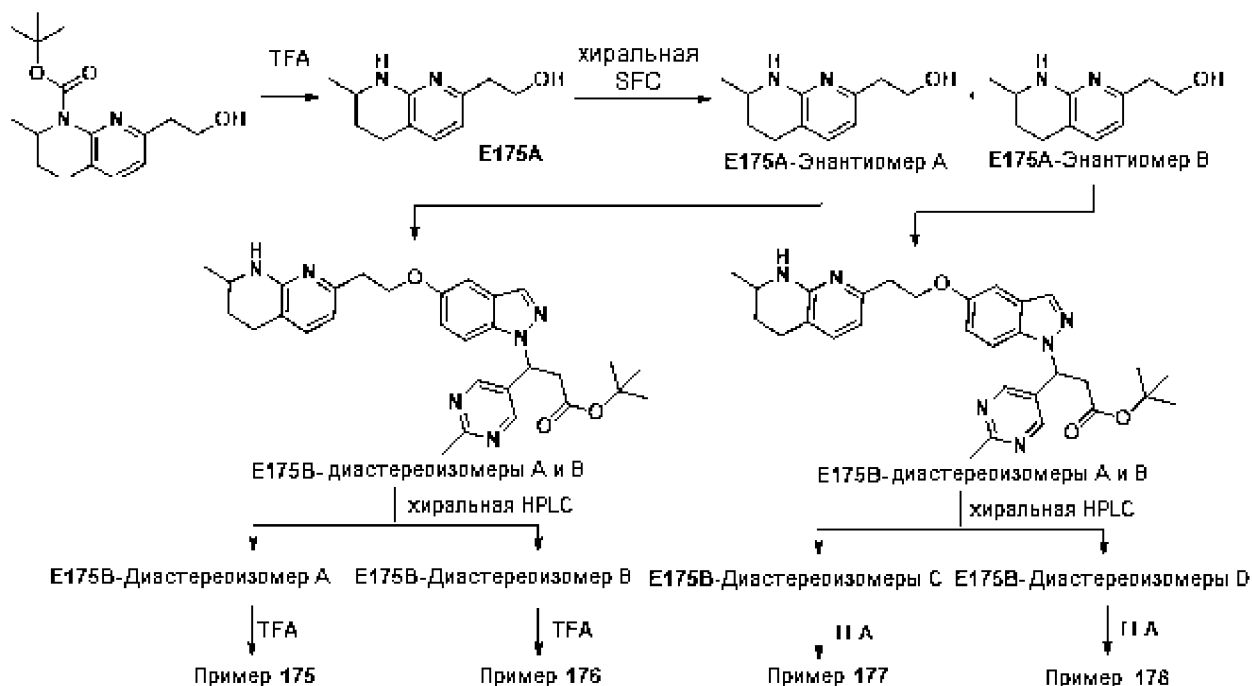
(R)-3-(5-(2-((R)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота;

(S)-3-(5-(2-((R)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота;

(R)-3-(5-(2-((S)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота;

(S)-3-(5-(2-((S)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота





Промежуточный продукт **E175A**: К раствору *трет*-бутил-7-(2-гидроксиэтил)-2-метил-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата [(WO 2007/141473), 2,509 г, 8,58 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума и разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (система ISCO, предварительно заполненный силикагелем картридж ISCO, 90:10 дихлорметан/метанол) с получением **E175A** (2,509 г, 8,58 ммоль). ^1H -ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,38 - 7,31 (м, 1H), 6,45 - 6,37 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,74 - 3,61 (м, 1H), 2,93 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,84 - 2,69 (м, 2H), 2,06 - 1,97 (м, 1H), 1,65 - 1,55 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). LCMS (ES): m/z 193,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточные продукты **E175B-энантиомеры А и В**. Образец **E175A** (1,3 г) подвергали очистке методом препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм, BPR давление: 120 бар, температура: 35°C, скорость потока: 70,0 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeCN + 0,1% DEA в CO₂, длина волны детектора: 314 нм, пакетное введение: 0,5 мл 110 мг/мл раствора) с получением **E175A-энантиомера А** (374 мг) и **E175A-энантиомера В** (391 мг). Данные LCMS для отдельного энантиомера были идентичны данным для рацемата. Абсолютную конфигурацию отдельных энантиомеров не определяли.

Промежуточные продукты **E175B-диастереоизомеры А и В**. Образец **E175A**-

энантиомера А подвергали сочетанию по Митцунобу (с *трет*-бутил-5-гидрокси-1Н-индазол-1-карбоксилатом, WO2016/21043), снятию защитных ВОС-групп и присоединению по Михаэлю (с **Промежуточным продуктом СС**) с использованием способов, изложенных для Примера 152, с получением смеси **Е175В-диастереоизомеров А** и **В** (106 мг, выход 11% в 3 этапа). LCMS (ES): m/z 529,4 $[M+H]^+$. Образец **Е175В-диастереоизомеров А** и **В** (106 мг) подвергали очистке методом препаративной хиральной HPLC (колонка: Chiralpak OD, 21×250 мм, 10 мкм, скорость потока: 15 мл/мин, подвижная фаза: 20% этанола/80% гептана, длина волны детектора: 220 нм, введение: 1 мл 40 мг/мл раствора) с получением **Е175В-диастереоизомера А** (44,6 мг) и **Е175В-диастереоизомера В** (47,5 мг). Данные LCMS для отдельных диастереоизомеров были идентичны данным для смеси диастереоизомеров. Относительную и абсолютную стереохимию отдельных диастереоизомеров не определяли.

Промежуточные продукты **Е175В-диастереоизомеры С** и **Д**. Образец **Е175А-энантиомера В** подвергали сочетанию по Митцунобу (с *трет*-бутил-5-гидрокси-1Н-индазол-1-карбоксилатом, WO2016/21043), снятию защитных ВОС-групп и присоединению по Михаэлю (с **Промежуточным продуктом СС**) с использованием способов, изложенных для Примера 152, с получением смеси **Е175В-диастереоизомеров С** и **Д** (121 мг, выход 12% в 3 этапа). LCMS (ES): m/z 529,4 $[M+H]^+$. Образец **Е175В-диастереоизомеров С** и **Д** (121 мг) подвергали очистке методом препаративной хиральной HPLC (колонка: Chiralpak OD, 21×250 мм, 10 мкм, скорость потока: 15 мл/мин, подвижная фаза: 20% этанола/80% гептана, длина волны детектора: 220 нм, введение: 1 мл 40 мг/мл раствора) с получением **Е175В-диастереоизомера С** (49 мг) и **Е175В-диастереоизомера Д** (47 мг). Данные LCMS для отдельных диастереоизомеров были идентичны данным для смеси диастереоизомеров. Относительную и абсолютную стереохимию отдельных диастереоизомеров не определяли.

Пример 175. Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли в колбу с перемешанным раствором **Е175В-диастереоизомера А** (34,6 мг, 0,065 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл). Реакционный сосуд помещали на масляную баню при 50°C на 2 ч. Содержимое реакционной смеси концентрировали под струей осушенного азота. Остаток растворяли в смеси 1 мл 28-30% водного раствора гидроксида аммония/1 мл DMSO/1 мл 95:5 смеси воды (с 0,5% 30% водного раствора гидроксида аммония) и ацетонитрила. Прозрачный раствор наносили на короткий картридж Waters Sep-Pak C18 Plus, 360 мг сорбента в картридже, размер частиц 55-105 мкм (WAT020515), который был предварительно увлажнен 10 мл 2 М аммиака в метаноле, а затем уравнивали 20 мл 95:5 смеси воды (с 0,5% 30% водного

раствора гидроксида аммония) и ацетонитрила. После нанесения, картридж промывали 40 мл 95:5 смеси воды (с 0,5% 30% водного раствора гидроксида аммония) и ацетонитрила со скоростью потока, соответствующей быстрому капанию. Затем, картридж элюировали 5 мл 2 М аммиака в метаноле с той же скоростью. Свободный от соли продукт элюировался в первых 2,5 мл метанольного аммиака. Целевую фракцию концентрировали в условиях вакуума с получением Примера **175** (30,9 мг, выход 92%). ^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,76 - 8,65 (м, 2H), 8,02 - 7,95 (м, 1H), 7,57 - 7,48 (м, 1H), 7,35 - 7,29 (м, 1H), 6,96 - 6,88 (м, 2H), 6,53 - 6,47 (м, 1H), 6,32 - 6,23 (м, 1H), 4,09 - 3,99 (м, 1H), 3,96 - 3,88 (м, 1H), 3,63 - 3,48 (м, 2H), 3,25 - 3,15 (м, 1H), 2,95 - 2,87 (м, 2H), 2,76 - 2,64 (м, 2H), 2,64 - 2,58 (м, 3H), 1,98 - 1,86 (м, 1H), 1,49 - 1,37 (м, 1H), 1,26 - 1,19 (м, 1H). LCMS (m/z) = 473,2 ($M+H$) $^+$. IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 6000.

Пример 176. Образец **E175B-диастереоизомера В** (37,5 мг, 0,071 ммоль) подвергали процедурам снятия защитных групп и обессоливания, изложенным для Примера **175** с получением Примера **176** (33,5 мг, выход 92%). ^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,80 - 8,63 (м, 2H), 8,04 - 7,95 (м, 1H), 7,61 - 7,51 (м, 1H), 7,38 - 7,29 (м, 1H), 7,00 - 6,88 (м, 2H), 6,57 - 6,47 (м, 1H), 6,34 - 6,23 (м, 1H), 4,12 - 4,01 (м, 1H), 4,00 - 3,90 (м, 1H), 3,65 - 3,51 (м, 2H), 3,27 - 3,18 (м, 1H), 2,97 - 2,89 (м, 2H), 2,80 - 2,67 (м, 2H), 2,66 - 2,60 (м, 3H), 1,98 - 1,89 (м, 1H), 1,54 - 1,41 (м, 1H), 1,29 - 1,23 (м, 3H). LCMS (m/z) = 473,2 ($M+H$) $^+$. IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 33.

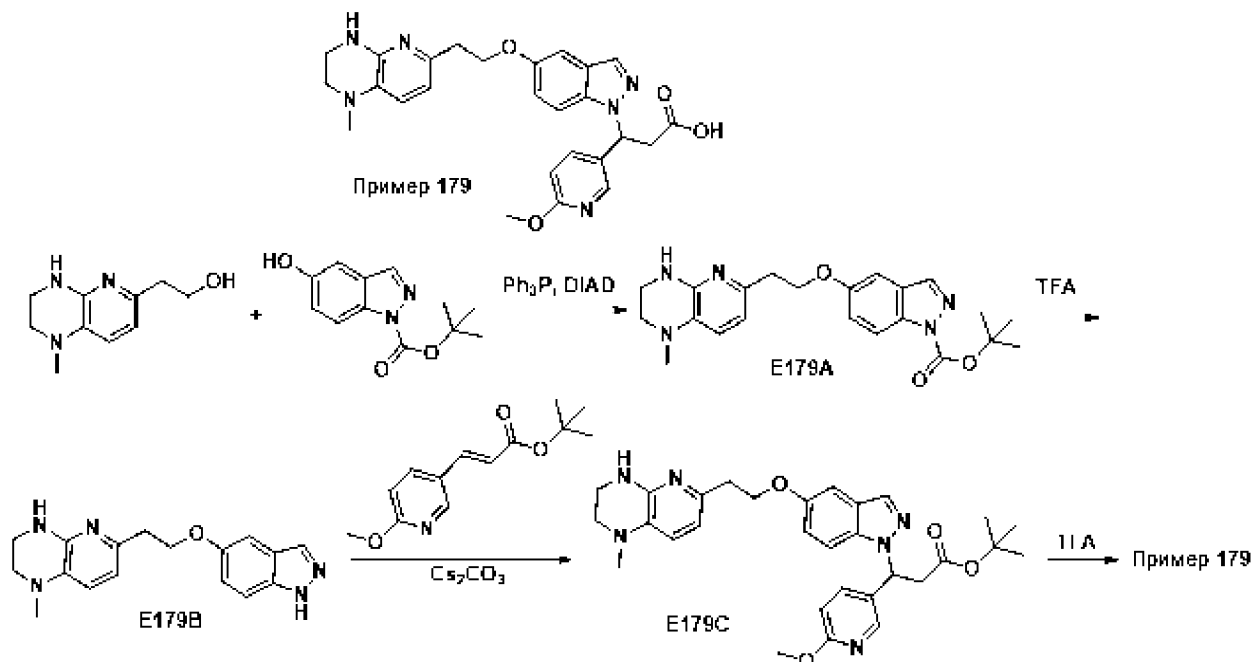
Пример 177. Образец **E175B-диастереоизомера С** (39 мг, 0,074 ммоль) подвергали процедурам снятия защитных групп и обессоливания, изложенным для Примера **175** с получением Примера **177** (32,9 мг, выход 93%). ^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,75 - 8,64 (м, 2H), 8,02 - 7,92 (м, 1H), 7,58 - 7,51 (м, 1H), 7,33 - 7,27 (м, 1H), 6,98 - 6,91 (м, 2H), 6,54 - 6,47 (м, 1H), 6,32 - 6,22 (м, 1H), 4,13 - 4,02 (м, 1H), 4,02 - 3,92 (м, 1H), 3,58 - 3,47 (м, 2H), 3,26 - 3,15 (м, 1H), 2,97 - 2,87 (м, 2H), 2,74 - 2,65 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,97 - 1,88 (м, 1H), 1,45 (дтд, $J=13,1, 9,4, 6,0$ Гц, 1H), 1,27 - 1,21 (м, 3H). LCMS (m/z) = 473,2 ($M+H$) $^+$. IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ) = 5000.

Пример 178. Образец **E175B-диастереоизомера D** (37 мг, 0,070 ммоль) подвергали процедурам снятия защитных групп и обессоливания, изложенным для Примера **175** с получением Примера **178** (31,9 мг, выход 95%). ^1H -ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,77 - 8,66 (м, 2H), 8,02 - 7,95 (м, 1H), 7,58 - 7,49 (м, 1H), 7,36 - 7,28 (м, 1H), 6,99 - 6,91 (м, 2H), 6,54 - 6,48 (м, 1H), 6,31 - 6,23 (м, 1H), 4,11 - 4,01 (м, 1H), 4,00 - 3,92 (м, 1H), 3,62 - 3,50 (м, 2H), 3,25 - 3,18 (м, 1H), 2,97 - 2,87 (м, 2H), 2,76 - 2,66 (м, 2H), 1,97 - 1,87 (м, 1H), 1,51 - 1,38 (м, 1H), 1,27 - 1,20 (м, 3H). LCMS (m/z) = 473,2 ($M+H$) $^+$. IC_{50} в отношении $\alpha V\beta 6$ человека (нМ)

= 110.

Пример 179

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановая кислота



Промежуточный продукт **E179A**: К раствору 2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразин-6-ил)этан-1-ола [(US 2004/0092538) 50 мг, 0,259 ммоль), *трет*-бутил-5-гидрокси-1H-индазол-1-карбоксилата [(WO 2016/21043), 60,6 мг, 0,259 ммоль] и Ph₃P (71,3 мг, 0,272 ммоль) в THF (2270 мкл) добавляли DIAD (52,8 мкл, 0,272 ммоль), и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, затем соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием градиента 20-100% EtOAc в гексанах). Фракции, содержащие целевой продукт, собирали, и удаляли растворитель в условиях вакуума с получением **E179A** (52 мг, выход 49%), который содержал примесь небольшого количества трифенилфосфина оксида. Вещество использовали далее без дополнительной очистки. LCMS (ES): m/z 410,0 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E179B**: К раствору промежуточного продукта **E179A** (52 мг, 0,127 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,5 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума с получением трифторацетата **E179B** (30 мг, выход 52%). LCMS (ES): m/z 310,0 [M+H]⁺.

Промежуточный продукт **E179C**: К раствору трифторацетата Промежуточного продукта **E179B** (30 мг, 0,071 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл) добавляли карбонат цезия (69,3 мг, 0,213 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин, добавляли *трет*-бутил-*(E)*-3-(6-метоксипиридин-3-ил)акрилат [(*J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1959), 25,1 мг, 0,106 ммоль], и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т., фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (колонка ISCO, 40 г, 30-100% EtOAc в гексанах). Чистые фракции концентрировали в условиях вакуума с получением **E179C** (30 мг, 0,055 ммоль, выход 78%). LCMS (ES): m/z 545,2 $[M+H]^+$.

Пример 179. Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к раствору **E179C** (40 мг, 0,073 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в метаноле и очищали методом препаративной LCMS в следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-100% В в течение 17 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили путем центробежного упаривания с получением Примера **179** (29,4 мг, 0,062 ммоль, выход 91%). ^1H -ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,28 - 8,22 (м, 1H), 8,00 - 7,92 (м, 1H), 7,74 - 7,68 (м, 1H), 7,68 - 7,63 (м, 1H), 7,20 - 7,13 (м, 1H), 7,01 - 6,96 (м, 1H), 6,75 - 6,70 (м, 1H), 6,58 - 6,52 (м, 1H), 6,40 - 6,31 (м, 2H), 6,22 - 6,12 (м, 1H), 4,23 - 4,14 (м, 2H), 3,79 - 3,74 (м, 3H), 3,66 - 3,53 (м, 1H), 3,46 - 3,37 (м, 3H), 3,23 - 3,13 (м, 1H), 3,09 - 3,02 (м, 2H), 2,87 - 2,80 (м, 2H), 2,75 - 2,68 (м, 3H). LCMS (m/z) = 489,1 $(M+H)^+$. IC_{50} в отношении $\alpha\text{V}\beta 6$ человека (нМ) = 47.

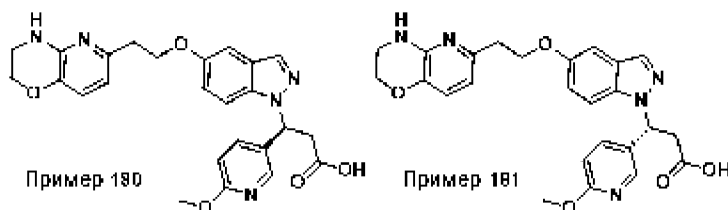
Пример 180

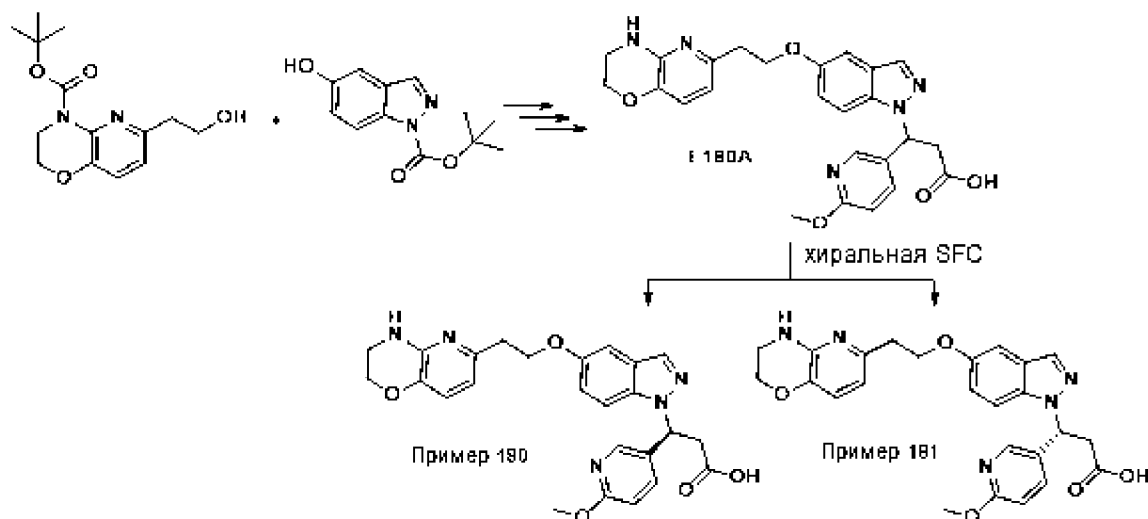
(S)-3-(5-(2-(3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропановая кислота;

и

Пример 181

(R)-3-(5-(2-(3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропановая кислота





Промежуточный продукт **E180A**: Образец *tert*-бутил-6-(2-гидроксиэтил)-2,3-дигидро-4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2679) преобразовывали в 4 стадии в **E173A** с использованием способов, изложенных в Примере 3. LCMS (ES): m/z 476,0 $[M+H]^+$.

Пример 180 и Пример 181. Образец **E180A** (143 мг) подвергали очистке методом хиральной SFC (колонка: Chiralpak OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм, BPR давление: 150 бар, температура: 35°C, скорость потока: 70,0 мл/мин, подвижная фаза: 20% MeOH + 0,1% NH₄OH в CO₂, длина волны детектора: 254 нм, пакетное введение: 0,5 мл 24 мг/мл раствора) с получением Примера **180** (29 мг) и Примера **E181** (32 мг).

Данные для Примера **180**: ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,72 - 7,67 (м, 1H), 7,67 - 7,62 (м, 1H), 7,17 - 7,15 (м, 1H), 7,00 - 6,95 (м, 1H), 6,84 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67 - 6,60 (м, 1H), 6,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,16 (дд, $J=9,7$, 5,4 Гц, 1H), 4,21 (ушир. т, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,13 - 3,95 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,56 (ушир. дд, $J=16,2$, 9,7 Гц, 1H), 3,35 (ушир. с, 1H), 3,16 (ушир. дд, $J=16,6$, 5,3 Гц, 1H), 2,90 (т, $J=6,8$ Гц, 2H). LCMS (m/z) = 476,1 ($M+H$)⁺. IC₅₀ в отношении α V β 6 человека (нМ) = 15.

Данные для Примера **181**: ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=8,5$, 2,5 Гц, 1H), 7,16 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J=9,0$, 2,3 Гц, 1H), 6,84 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,67 - 6,61 (м, 1H), 6,41 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,16 (дд, $J=9,5$, 5,3 Гц, 1H), 4,21 (ушир. т, $J=6,8$ Гц, 2H), 4,09 - 4,02 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,57 (ушир. дд, $J=16,6$, 9,8 Гц, 1H), 3,35 (ушир. д, $J=2,8$ Гц, 2H), 3,18 (ушир. дд, $J=16,4$, 5,1 Гц, 1H), 2,90 (ушир. т, $J=6,9$ Гц, 2H). LCMS (m/z) = 476,1 ($M+H$)⁺. IC₅₀ в отношении α V β 6 человека (нМ) = 5000.

Биологическая оценка

Во всех анализах связывания использовали технологию HTRF (гомогенную флуоресценцию с временным разрешением) от Cisbio International, таким образом, все

анализы описаны в виде анализов связывания HTRF. Результаты этого анализа для раздела Примеры приведены выше совместно с характеристиками. Анализы связывания HTRF осуществляли для следующих интегринов: $\alpha V\beta 6$ человека, $\alpha V\beta 1$ человека, $\alpha V\beta 3$ человека, $\alpha V\beta 5$ человека и $\alpha V\beta 8$ человека. Во всех анализах использовали следующий аналитический буфер: 20 mM Tris, pH 7,4, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM $MnCl_2$, 0,01% Tween 20 и 0,01% BSA. В альтернативном случае анализ на основе SPA использовали для оценки связывания с рецепторами.

Далее описаны компоненты и иллюстративная процедура для анализ связывания HTRF $\alpha V\beta 6$ человека. Рекомбинантный интегрин $\alpha V\beta 6$ человека (R & D systems, 3817-AV) биотинилировали. Биотинилированный интегрин $\alpha V\beta 6$ человека добавляли в сосуд для анализа в конечной концентрации 1,25 нМ. После этого конъюгированный с FITC фибронектин (Cytoskeleton, FNR02) добавляли в конечной концентрации 5 нМ. Смесь центрифугировали при 600 об./мин. в течение трех минут с использованием центрифуги Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3 и затем инкубировали при комнатной температуре в течение часа. Затем добавляли стрептавидин Terbium (Cisbio international 610STLB) в конечной концентрации 0,625 нМ. Полученную в результате этого смесь центрифугировали при 600 об./мин. в течение трех минут с использованием центрифуги Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3 и затем инкубировали при комнатной температуре в течение ночи перед считыванием сигналов HTRF.

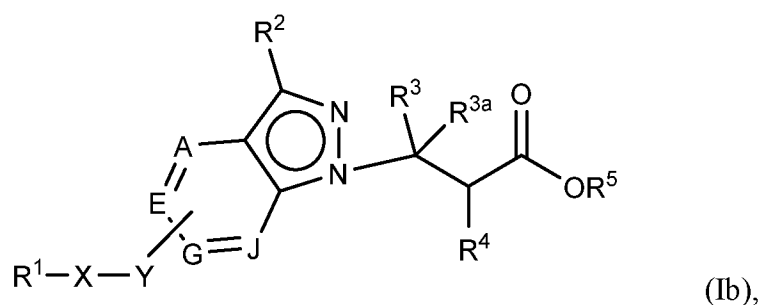
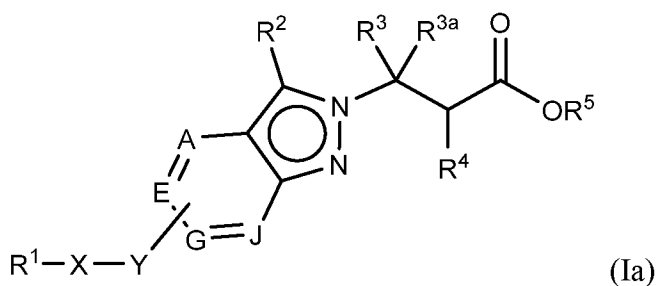
Анализ на основе SPA осуществляли в соответствии с протоколом и процедурами, аналогичными таковым, описанным в следующей ссылке с соответствующими модификациями в отношении средств и лигандов, которые полностью понятны специалисту в данной области техники: Pachter JA, Zhang R, Mayer-Ezell R., "Scintillation proximity assay to measure binding of soluble fibronectin to antibody-captured $\alpha V\beta 1$ integrin" *Anal Biochem.* **1995** Sep 1;230(1):101-7.

Другие характеристики настоящего изобретения должны стать очевидными в ходе вышеуказанных описаний иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены только для иллюстрации и не предполагают их ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его необходимых атрибутов. Настоящее изобретение включает в себя все необходимые комбинации предпочтительных аспектов настоящего изобретения, отмеченных в данном документе. Предполагается, что любое и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть охвачены совместно с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления.

Также предполагается, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления представляет собой его независимый вариант осуществления. Помимо этого, подразумевается, что любой элемент варианта осуществления подлежит комбинированию с любым и со всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia) или (Ib):



где:

A, E, G и J независимо представляют собой N, C или CH, при условии, что по меньшей мере один из A, E, G и J представляет собой C, присоединенный к Y;

L^1 и L^2 каждый независимо представляет собой C_{1-4} алкилен;

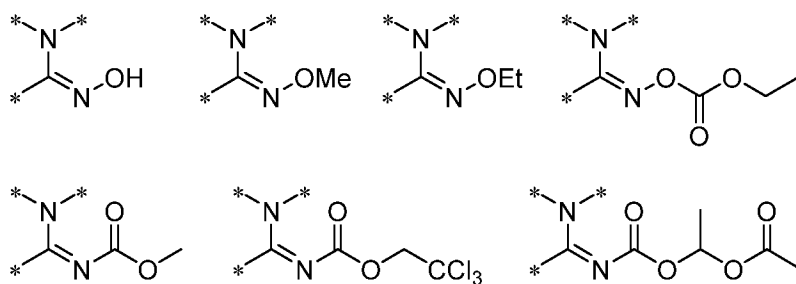
X представляет собой C_{1-4} алкилен, замещенный 0, 1 или 2 R^{8a} ,

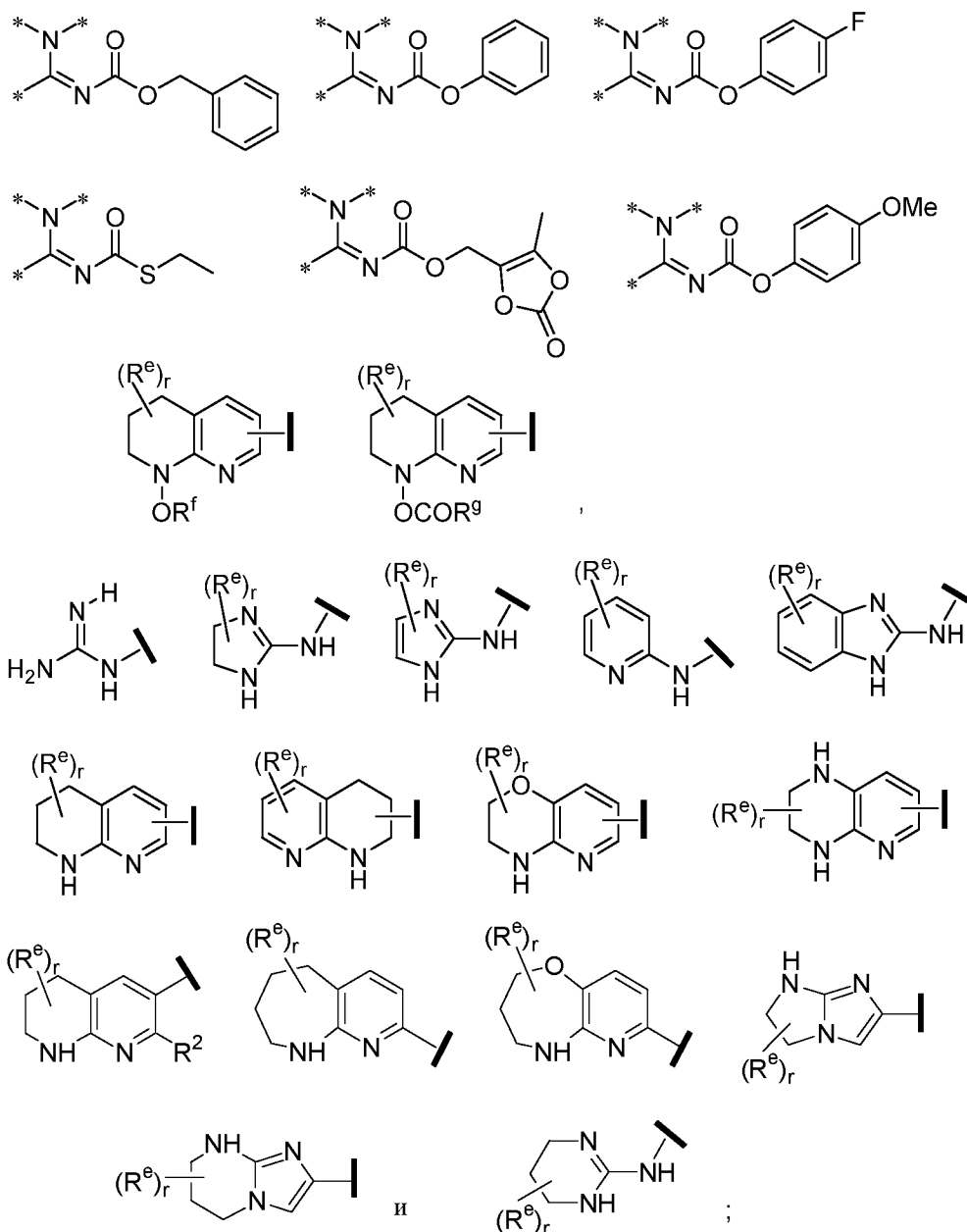
Y представляет собой ковалентную связь, O, S, NH, $-O-(C_{1-3}$ алкилен)-, $-S-(C_{1-3}$ алкилен)- или $-NH-(C_{1-3}$ алкилен)-, где C_{1-3} алкилен каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{8b} ;

m представляет собой целое число 1 или 2;

r представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

R^1 представляет собой фрагмент-миметик аргинина, выбранный из группы, состоящей из





где одна из звездочек в каждом фрагменте-миметике аргинина представляет собой точку присоединения X, а другие две звездочки представляют собой водород;

R^2 представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, 3-10-членный карбоцикл, карбоциклалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 3-14-членный гетероцикл, гетероциклалкил, 5-14-членный гетероарил или гетероарилалкил, где алкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R^6 ;

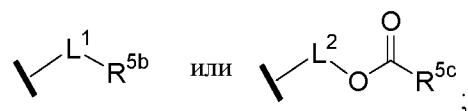
R^{3a} представляет собой водород;

или R^{3a} и R^3 взятые вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно

замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксила, amino, C₁₋₆ алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, aminoалкила, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамата и сульфонида;

R⁴ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, 3-10-членный карбоцикл, карбоциклилалкил, 3-10-членный гетероцикл, гетероциклилалкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-14-членный гетероарил, гетероарилалкил, -S(O)_mR⁷, -C(O)NR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NR^aR^b, -NHC(O)R⁷, -OC(O)NR^aR^b, -OC(O)R⁷, -NHS(O)_mNR^aR^b или -NHS(O)_mR⁷; где алкил, карбоцикл, гетероцикл, арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R⁹;

R⁵ представляет собой водород, R^{5a} или структурный фрагмент, выбранный из



R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, фенил, бензил или 5-7-членный гетероцикл; где алкил, фенил и гетероцикл каждый независимо замещен 0 - 3 R^{5d}.

R^{5c} представляет собой C₁₋₆ алкил или 5-7-членный карбоцикл; где C₁₋₆ алкил, фенил и гетероцикл каждый независимо замещен 0 - 3 R^{5d}; и

R^{5d} в каждом случае независимо представляет собой галоген, OH, алкокси, оксо или алкил; или альтернативно два смежных R^{5d}, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклильный фрагмент.

R⁶ представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, нитро, -S(O)_mR¹², C₁₋₆ алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, галогенаминоалкил, гидроксиалкил, aminoалкил, алкоксикарбонил, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл; где алкил, арил, гетероарил, карбоцикл или гетероцикл, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R¹⁰;

R⁷ каждый независимо представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ aminoалкил, C₁₋₆ галогеналкил, 6-10-членный арил, арилалкил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где алкил, арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1, 2 или 3 R¹¹;

R^{8a} и R^{8b} в каждом случае независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C₁₋₆ алкил, галогеналкил, гидроксиалкил, aminoалкил, алкокси

или галогеналкокси;

R^9 каждый независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, нитро, C_{1-6} алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, галогенаминоалкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкоксикарбонил, 6-10-членный арил, арилокси, арилалкокси, 5-10-членный гетероарил, 3-6-членный карбоцикл или 3-7-членный гетероцикл; где алкил, арил, гетероарил, карбоцикл или гетероцикл, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен 0, 1 или 2 R^{13} ;

R^{10} представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамат или сульфонамид;

R^{11} в каждом случае независимо представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкокси или галогеналкокси; R^{12} представляет собой $-N(R^xR^y)$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксилалкил или C_{1-6} aminoалкил;

R^{13} представляет собой галоген, циано, гидроксил, amino, оксо, C_{1-6} алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, aminoалкил, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамат или сульфонамид;

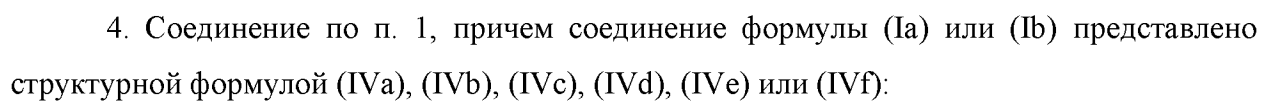
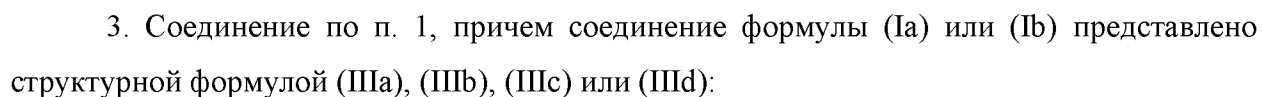
R^a и R^b в каждом случае независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 6-10-членный арил, 5-10-членный гетероарил, циклоалкилалкил, арилалкил, гетероарилалкил или алкоксилалкил; или альтернативно R^a и R^b , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; где арил и гетероарил, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксид, amino, C_{1-6} алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, aminoалкила, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамата и сульфонида; и карбоцикл и гетероцикл, сами по себе или как часть другой группы, каждый независимо замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогена, циано, гидроксид, amino, оксо, C_{1-6} алкила, галогеналкила, гидроксилалкила, aminoалкила, алкокси, галогеналкокси, амидо, карбамата и сульфонида;

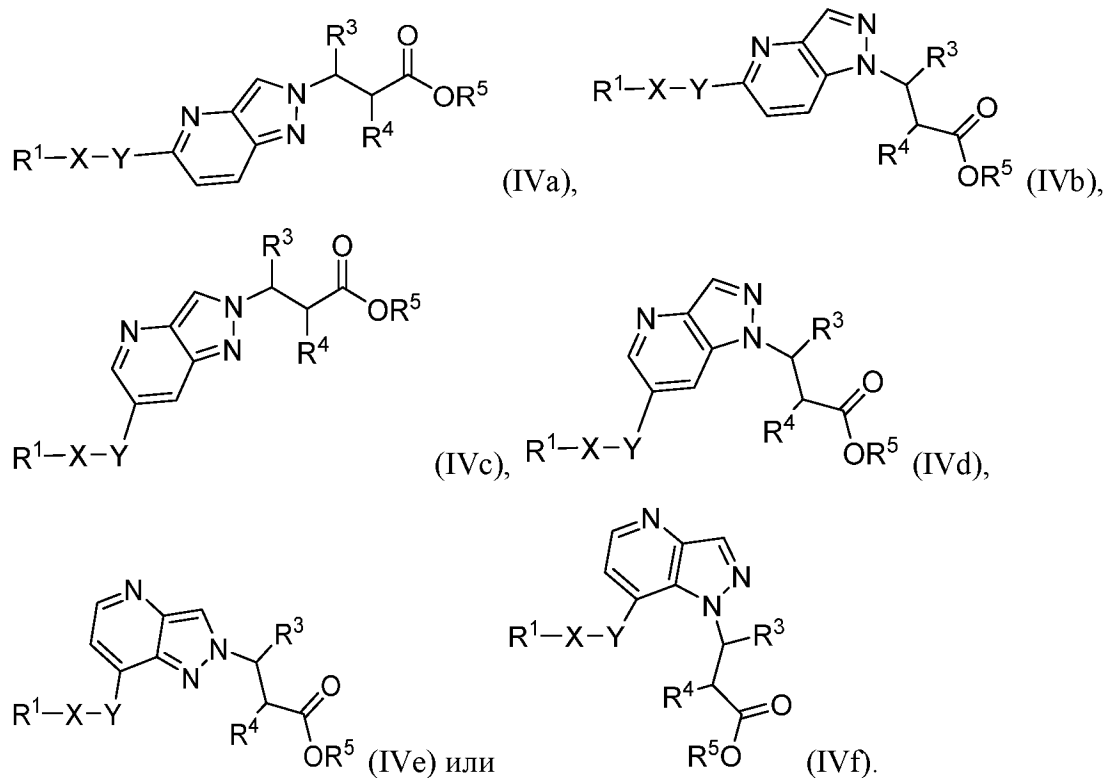
R^e представляет собой OH, amino, амидо, карбамат, сульфонамид, C_{1-4} алкил, галоген, C_{1-4} галогеналкил или C_{3-6} циклоалкил;

R^f представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или $C(O)OCH_2CH_3$;

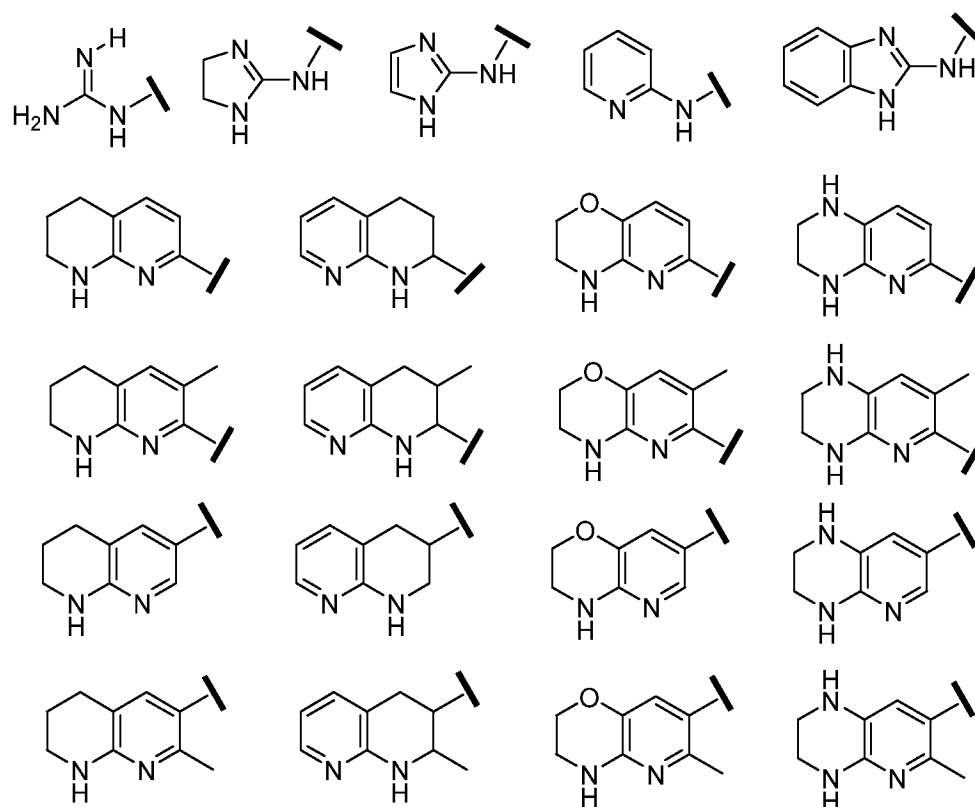
R^g выбран из CH_3 , CH_2CCl_3 , фенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, бензила,

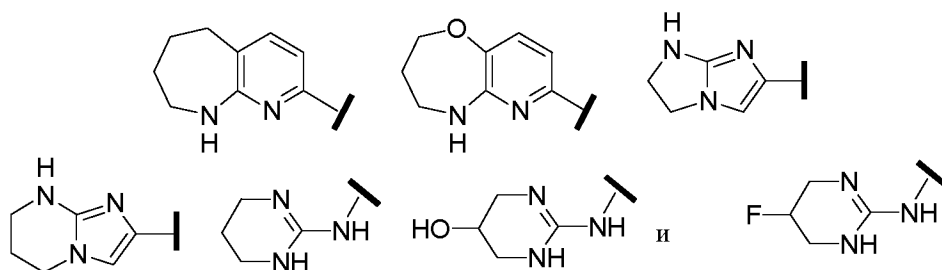
2. Соединение по п. 1, причем соединение формулы (Ia) или (Ib) представлено структурной формулой (IIa), (IIb), (IIc) или (IId):



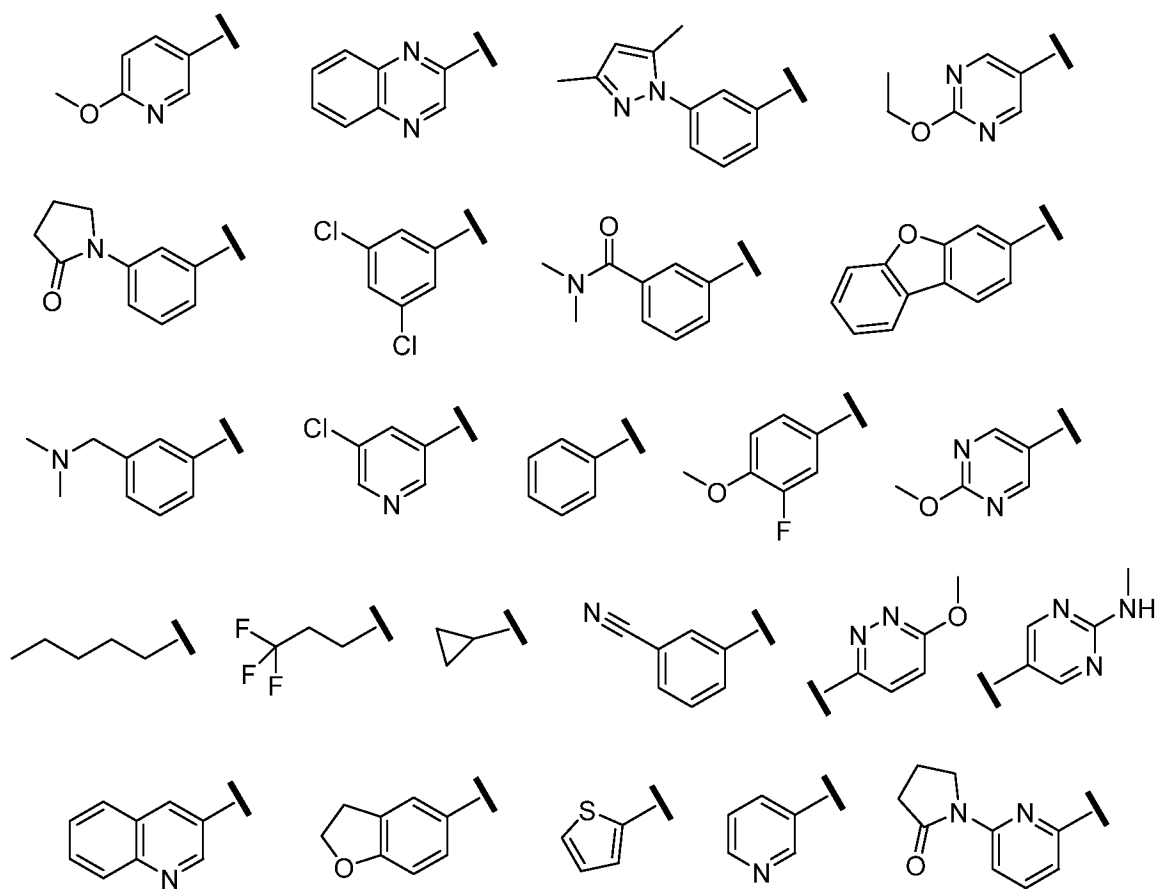


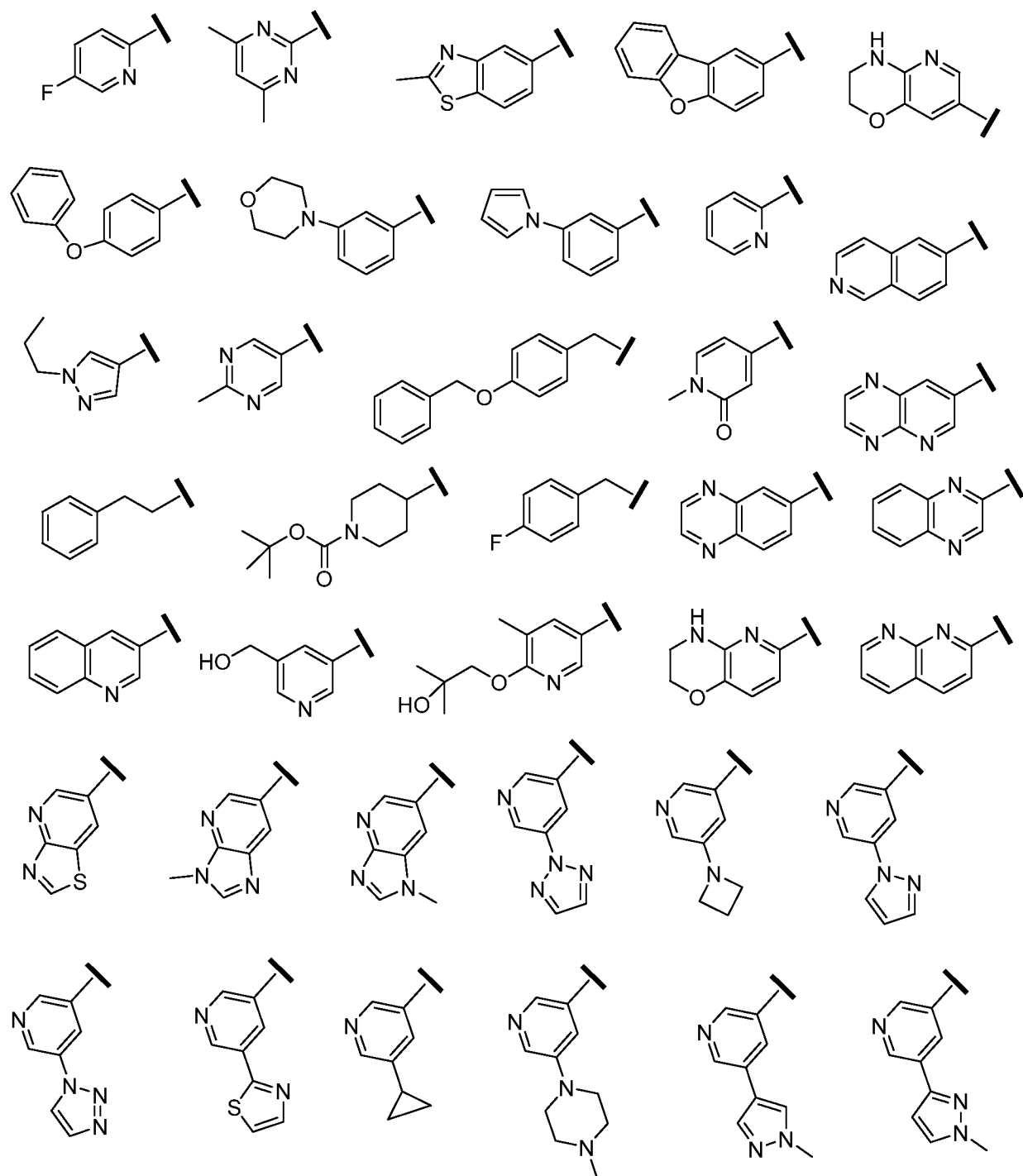
5. Соединение по п. 1, где R¹ выбран из группы, состоящей из

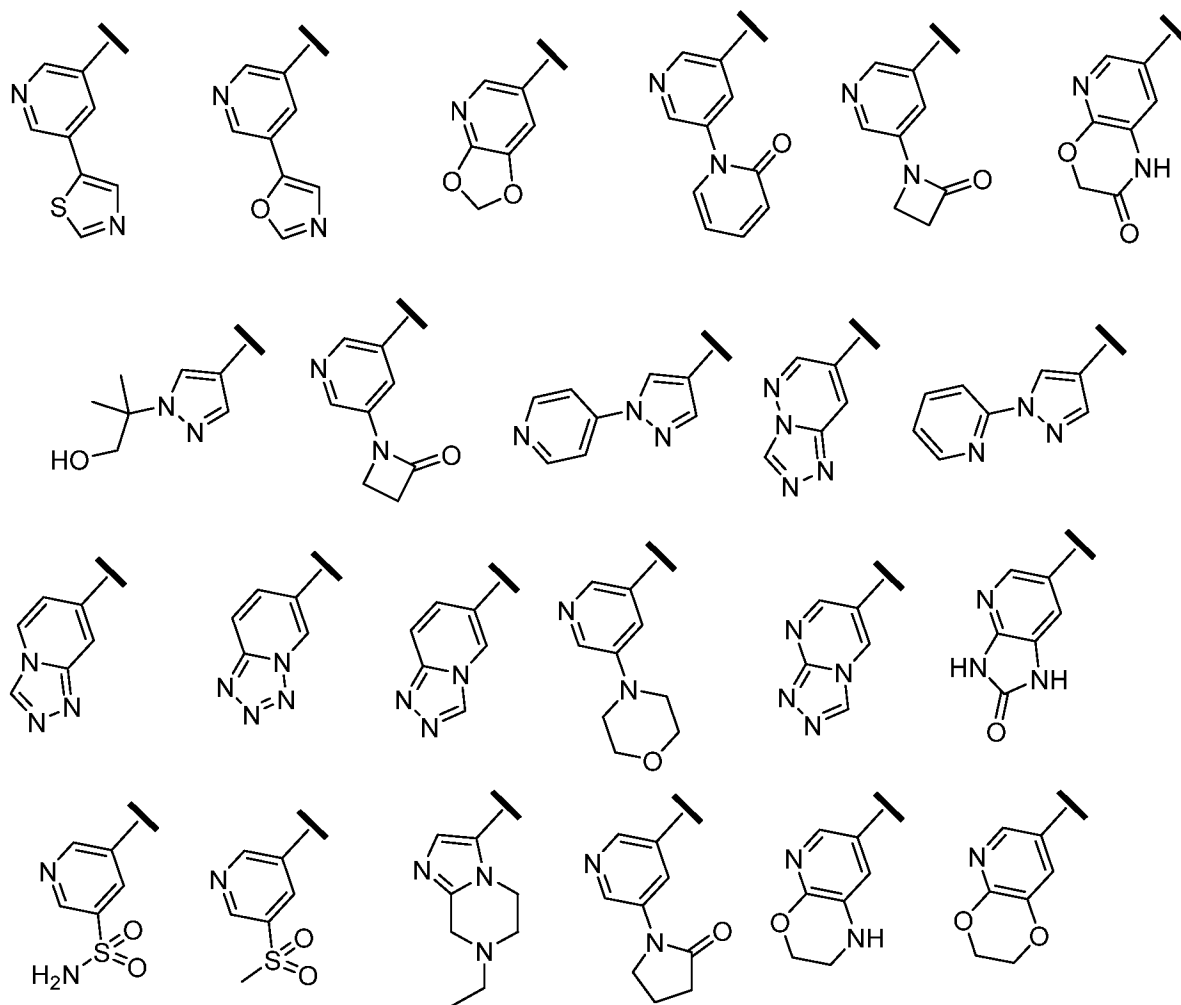




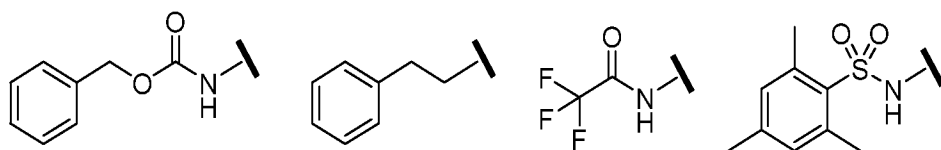
6. Соединение по п. 1, где R^{3a} представляет собой водород и R^3 представляет собой водород или структурный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из



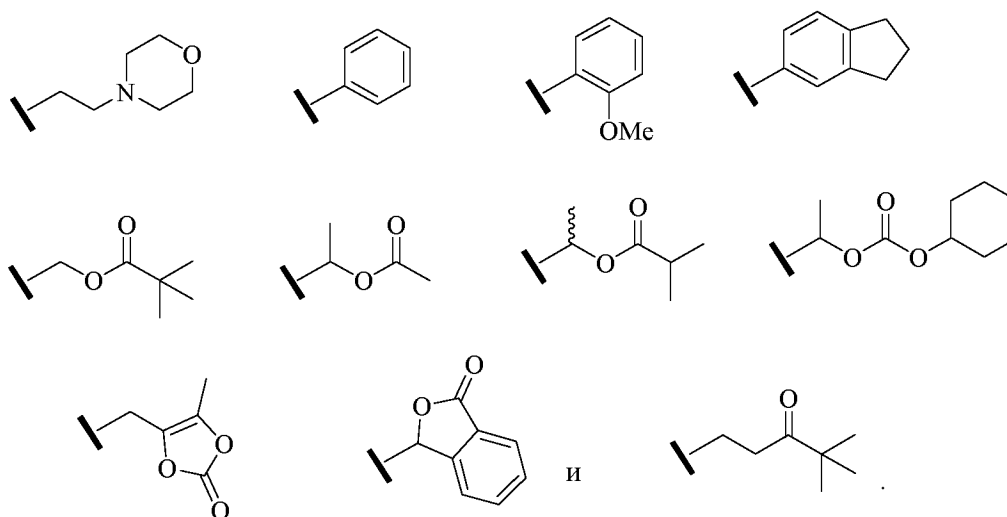




7. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой водород или структурный фрагмент, выбранный из группы, состоящей из



8. Соединение по п. 1, где R^5 представляет собой H или R^{5a} и R^{5a} представляет собой метил, этил, изопропил, н-бутил, изопентил или структурный фрагмент, выбранный из



9. Соединение по п. 1, где X представляет собой C_{1-4} алкилен и Y представляет собой ковалентную связь или O.

10. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-2H-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

3-фенил-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропокси)-1H-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-2H-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2H-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-((2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)метил)-2H-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)этил)-2H-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-((4,5-дигидроимидазол-2-ил)амино)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)-2-((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)пропановой кислоты;

2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3,5-дихлорфенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хиноксалин-2-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3,5-дихлорфенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хиноксалин-2-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(дibenzo[*b,d*]фуран-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((диметиламино)метил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хиноксалин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3,5-дихлорфенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(дибензо[*b,d*]фуран-3-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

6,6,6-трифтор-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)гексановой кислоты;

3-(3,5-дихлорфенил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хиноксалин-2-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-хлорпиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3,5-дихлорфенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-циклопропил-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)октановой кислоты;

3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хинолин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты (48);

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)-3-(тиофен-2-ил)пропановой кислоты;

3-(пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-цианофенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-фторпиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(дibenzo[*b,d*]фуран-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(4-феноксифенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-морфолинофенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(1*H*-пиррол-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-((диметиламино)метил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(пиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1-пропилпиразол-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

3-(3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

4-(4-(бензилокси)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)бутановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-метил-5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(3*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(6-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

4-фенил-2-((5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)метил)бутановой кислоты;

3-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(пиридин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

2-(1-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)циклопропил)уксусной кислоты;

3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

4-(4-фторфенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)бутановой кислоты;

3-(5-метоксипиразин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(хиноксалин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(хинолин-3-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(6-((2-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)метил)-2*H*-индазол-2-ил)-3-(хинолин-3-ил)пропановой кислоты;

(3*S*)-3-(хинолин-3-ил)-3-(6-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(хинолин-3-ил)-3-(6-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(3*S*)-3-(хинолин-3-ил)-3-(6-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-5-метилпиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(изохинолин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(пиридо[2,3-*b*]пиразин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1,8-нафтиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(5-((5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)метокси)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1,8-нафтиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)-3-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(бензо[*d*]тиазол-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-морфолинопиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-(метиламино)пиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридазин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(6-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-2*H*-индазол-2-ил)пропановой кислоты;

3-(2-(азетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-метил-2*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(оксазол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(7-этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-морфолинопиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(пиридо[2,3-*b*]пирозин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(пиридо[2,3-*b*]пирозин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(аминометил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-([1,3]диоксоло[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-(1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1-метил-1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-морфолинопиразин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1*H*-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиразин-2-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(морфолин-4-карбонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(азетидин-1-карбонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-((2-(диметиламино)этил)карбамоил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)гексановой кислоты;

3-(5-(диметиламино)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-циклогексил-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(метилсульфонил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(((метоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(((метоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(((метоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(метилсульфонамидометил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)-3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

3-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)-3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-3-ил)пропановой кислоты;

4-((6-(2-карбокси-1-(5-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)этил)пиразин-2-ил)амино)бутановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(2-((*R*)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(2-((*R*)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановой кислоты;

(*R*)-3-(5-(2-((*S*)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(2-((*S*)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановой кислоты;

3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*])пиразин-6-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)пропановой кислоты;

(*S*)-3-(5-(2-(3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил)этокси)-1Н-индазол-1-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропановой кислоты и

(R)-3-(5-(2-(3,4-дигидро-2H-пиrido[3,2-b][1,4]оксазин-6-ил)этокси)-1H-индазол-1-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропановой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и носитель.

12. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, выбранного из патологического фиброза, отторжения трансплантата, рака, остеопороза или воспалительных нарушений, причем способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту при необходимости этого.

13. Способ по п. 12, при котором патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз или поджелудочной железы.

14. Способ по п. 12, при котором заболевание, нарушение или состояние представляет собой идиопатический фиброз легких (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническую болезнь почек, диабетическую болезнь почек и системный склероз.

15. Способ по п. 12, при котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, костей, головного мозга, молочной железы, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, половых органов, мочеполового тракта, головы, почек, гортани, печени, легких, мышечной ткани, шеи, слизистой полости рта или оболочки носа, яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкого кишечника, толстого кишечника, желудка, яичка или щитовидной железы.