

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091136** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.07.29

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.11.05

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛОПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АЛЬФА-V
ИНТЕГРИНА**

(31) 62/582,693

(32) 2017.11.07

(33) US

(86) PCT/US2018/059157

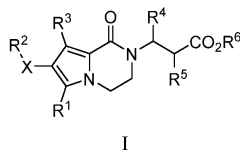
(87) WO 2019/094319 2019.05.16

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

(72) Изобретатель:
Чжао Гуохуа, Мигнон Джеймс (US)

(74) Представитель:
**Гизатуллин Ш.Ф., Глухарёва А.О.,
Угрюмов В.М. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



которые ингибируют α_v -содержащие интегрины, и включает фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, и способы лечения связанного с нарушением регуляции α_v -содержащих интегринов заболевания, расстройства или состояния, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные заболевания.

A1

202091136

202091136

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛОПИРАЗИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АЛЬФА-V ИНТЕГРИНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННУЮ ЗАЯВКУ

Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной заявке США, серийный номер 62/582,693, поданной 7 ноября 2017, содержание которой включено в описание настоящего изобретения посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям пирролопиразина в качестве ингибиторов интегринов α_v , к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии, особенно в лечении или профилактике заболеваний, расстройств и состояний, для которых ингибитор интегринов α_v показан в организме человека.

Интегрины относятся к большому семейству α/β гетеродимерных трансмембранных белков, которые участвуют в адгезии клеток к разнообразным белкам внеклеточного матрикса, в межклеточных взаимодействиях, миграции, пролиферации, выживании клеток и в поддержании целостности тканей (Barczyk *et al. Cell and Tissue Research* **2010**, 339, 269; Srichai, M. B.; Zent, R. in *Cell-Extracellular Matrix Interactions in Cancer*, **2010**). У млекопитающих известно 24 α/β гетеродимера интегрин, известных из различных комбинаций 18 альфа- и 8 бета-субъединиц. Трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) играет центральную роль в управлении рядом патологических процессов, лежащих в основе фиброза, роста клеток и аутоиммунных заболеваний. Альфа-V (α_v) интегрины, которые включают $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$ и $\alpha_v\beta_8$, участвуют в имеющем критическое значение пути, приводящем к преобразованию латентного TGF- β в его активную форму (Henderson, N. C.; Sheppard, D. *Biochim, Biophys. Acta* **2013**, 1832, 891). Таким образом, антагонизм такой опосредованной α_v -интегринами активации латентного TGF- β обеспечивает активный терапевтический подход, позволяющий воздействовать на обусловленные 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 α_v -интегринов принадлежат небольшому подмножеству (8 из 24) интегринов, которые распознают мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD), присутствующий в их природных лигандах, таких как фибронектин, витронектин и латентно ассоциированный пептид (Latency-Associated Peptide (LAP)).

Экспрессия подтипов α_v -интегринов значительно варьирует. Например, уровень экспрессии $\alpha_v\beta_6$ на поверхности эпителиальных клеток очень низок в здоровой ткани, но значительно повышается при воспалении и заживлении ран. $\alpha_v\beta_3$ и $\alpha_v\beta_5$ экспрессируются на остеокластах, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц и солидных опухолей, а также на перицитах и подоцитах, тогда как $\alpha_v\beta_1$ экспрессируется на активированных фибробластах и мезангиальных клетках.

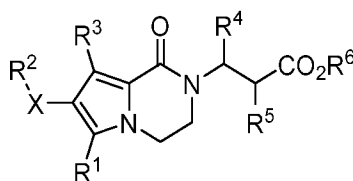
Распространенные фиброзные состояния, которые, в основном, требуют медицинской помощи, представляют собой идиопатический легочный фиброз (Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)), фиброз печени и почек, неалкогольную жировую болезнь печени (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)), неалкогольный стеатогепатит (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH)), а также системный склероз. Два препарата, пирфенидон и нинтеданиб, которые действуют через не опосредованные интегринами механизмы, недавно были одобрены для лечения IPF. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют или противодействуют действию одного или более α_v -интегринов при лечении опосредованных данными интегринами патологических состояний, таких как фиброз и рак.

В литературе содержатся сведения о ряде селективных или неселективных низкомолекулярных, пептидных и созданных на основе антител ингибиторов α_v -интегринов (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).

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

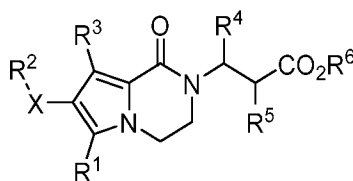
Изобретение относится к соединениям формулы I:



I

которые ингибируют α_v -содержащие интегрины, и включает фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, и способы лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции α_v -содержащих интегринов, такого как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз, и воспалительные заболевания.

Один из аспектов настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I



I

где:

X представляет собой связь, -O-, -S-, -NR⁷-, алкилен, алкиленокси, алкилентиио или алкилен-NR⁷-;

R¹ представляет собой водород, галоген или алкил;

R^2 представляет собой гуанидинил, (дигидроимидазолил)амино, (имидазолил)амино, (тетрагидропиримидил)амино, (пиридинил)амино, (бензимидазолил)амино, тетрагидронафтиридинил, нафтиридинил, дигидропиридооксазинил, тетрагидропиридопиразинил, тетрагидропиридоазепинил, тетрагидропиридооксазепинил, дигидроимидазоимидазолил или тетрагидроимидазопиримидинил, и замещен от 0 до 2 алкильными заместителями;

или R^2X , взятые вместе, представляет собой ди-((тетрагидронафтиридинил)метил)метил;

R^3 представляет собой водород, галоген или алкил;

R^4 представляет собой водород или Ar^1 ;

R^5 представляет собой водород, бензилоксикарбониламино или Ar^1SO_2NH ;

R^6 представляет собой водород или алкил;

R^7 представляет собой водород или алкил; и

Ar^1 представляет собой фенил, нафтил, дигидробензофуранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолинил или хиноксалинил и замещен от 0 до 3 заместителями, выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, гидрокси, алкокси, (циклоалкил)алкокси и галогеналкокси;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где X представляет собой связь или алкилен; R^1 представляет собой водород или галоген; R^2 представляет собой гуанидинил, (дигидроимидазолил)амино, (имидазолил)амино, (тетрагидропиримидил)амино, (пиридинил)амино, (бензимидазолил)амино, тетрагидронафтиридинил, нафтиридинил, дигидропиридооксазинил, тетрагидропиридопиразинил, тетрагидропиридоазепинил, тетрагидропиридооксазепинил,

дигидроимидазоимидазолил или тетрагидроимидазопиримидинил и замещен от 0 до 2 алкильными заместителями; R^3 представляет собой водород; R^4 представляет собой водород или Ar^1 ; R^5 представляет собой водород, бензилоксикарбониламино или Ar^1SO_2NH ; R^6 представляет собой водород или алкил; R^7 представляет собой водород или алкил; и Ar^1 представляет собой фенил, нафтил, дигидробензофуранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, хиолинил или хиноксалинил и замещен от 0 до 3 заместителями, выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, гидрокси, алкокси, (циклоалкил)алкокси и галогеналкокси; или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где X представляет собой связь или алкилен.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^1 представляет собой водород или галоген.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I где R^2 представляет собой (пиридинил)амино, тетрагидронафтиридинил или нафтиридинил, и замещен от 0 до 2 алкильными заместителями.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^3 представляет собой водород.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^4 представляет собой Ar^1 и R^5 представляет собой водород.

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где R^4 представляет собой водород и R^5 представляет собой бензилоксикарбониламино или Ar^1SO_2NH .

Другой аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, где Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил и замещен от 0 до 3 заместителями,

выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксид, алкокси, (циклоалкил)алкокси и галогеналкокси.

Для соединения формулы I, объем любого экземпляра переменного заместителя, включая X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ и Ar¹, может использоваться независимо от объема любого другого экземпляра переменного заместителя. Как таковое, изобретение включает в себя комбинации различных аспектов.

Если не указано иное, данные термины имеют следующие значения. «Алкил» означает линейную или разветвленную алкильную группу, состоящую из от 1 до 6 атомов углерода. «Алкенил» означает линейную или разветвленную алкильную группу, состоящую из от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере с одной двойной связью. «Алкинил» означает линейную или разветвленную алкильную группу, состоящую из от 2 до 6 атомов углерода, по меньшей мере с одной тройной связью. «Циклоалкил» означает моноциклическую кольцевую систему, состоящую из от 3 до 7 атомов углерода. Термины с углеводородным фрагментом (например, алкокси) включают линейные и разветвленные изомеры для углеводородного участка. «Галоген» включает фтор, хлор, бром и йод. «Галогеналкил» и «галогеналкокси» включают все галогенированные изомеры от моногалогена до пергалогена. «Арил» означает моноциклические или бициклические ароматические углеводородные группы, имеющие от 6 до 12 атомов углерода, или бициклическую конденсированную кольцевую систему, в которой одно или оба кольца являются ароматическими. Бициклические конденсированные кольцевые системы состоят из фенильной группы, конденсированной с от четырех- до семичленным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом. Типичные примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инданил, инденил, нафтил и тетрагидронафтил. «Гетероарил» означает от 5- до 7-членную моноциклическую или от 8- до 11-членную бициклическую ароматическую кольцевую систему с от 1 до 5 гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Если место присоединяющей связи не указано, то связь может присоединяться в любом подходящем месте, как понятно специалистам в данной области техники. Комбинации заместителей и паттернов связывания являются только такими, которые приводят к стабильным соединениям, как понятно специалистам в данной области техники. Термины в скобках и в

нескольких скобках предназначены для пояснения отношений связывания специалистам в данной области техники. Например, такой термин, как ((R)алкил) означает алкильный заместитель, дополнительно замещенный заместителем R.

Изобретение включает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой соли, в которых противоионы не вносят значительного вклада в физиологическую активность или токсичность соединений и как таковые функционируют в качестве фармакологических эквивалентов. Данные соли могут быть получены согласно общепринятым органическим способам с использованием коммерчески доступных реагентов. Некоторые формы анионных солей включают ацетат, ацират, бесилат, бромид, хлорид, цитрат, фумарат, глюкуронат, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, йодид, лактат, малеат, мезилат, нитрат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, тартрат, тозилат и ксинофоат. Некоторые катионные солевые формы включают аммоний, алюминий, бензатин, висмут, кальций, холин, диэтиламин, диэтаноламин, литий, магний, меглумин, 4-фенилциклогексиламин, пиперазин, калий, натрий, трометамин и цинк.

Некоторые из соединений по изобретению могут существовать в стереоизомерных формах. Изобретение включает все стереоизомерные формы соединений, включая энантиомеры и диастереомеры. Способы получения и разделения стереоизомеров известны в данной области техники. Изобретение включает все таутомерные формы соединений. Изобретение включает атропоизомеры и вращательные изомеры.

Изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения, изотопы водорода включают дейтерий и тритий. Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Изотопно-меченные соединения, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого иначе. Такие соединения могут иметь множество потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов при определении биологической активности. В случае стабильных изотопов такие соединения могут потенциально

благоприятно изменять биологические, фармакологические или фармакокинетические свойства.

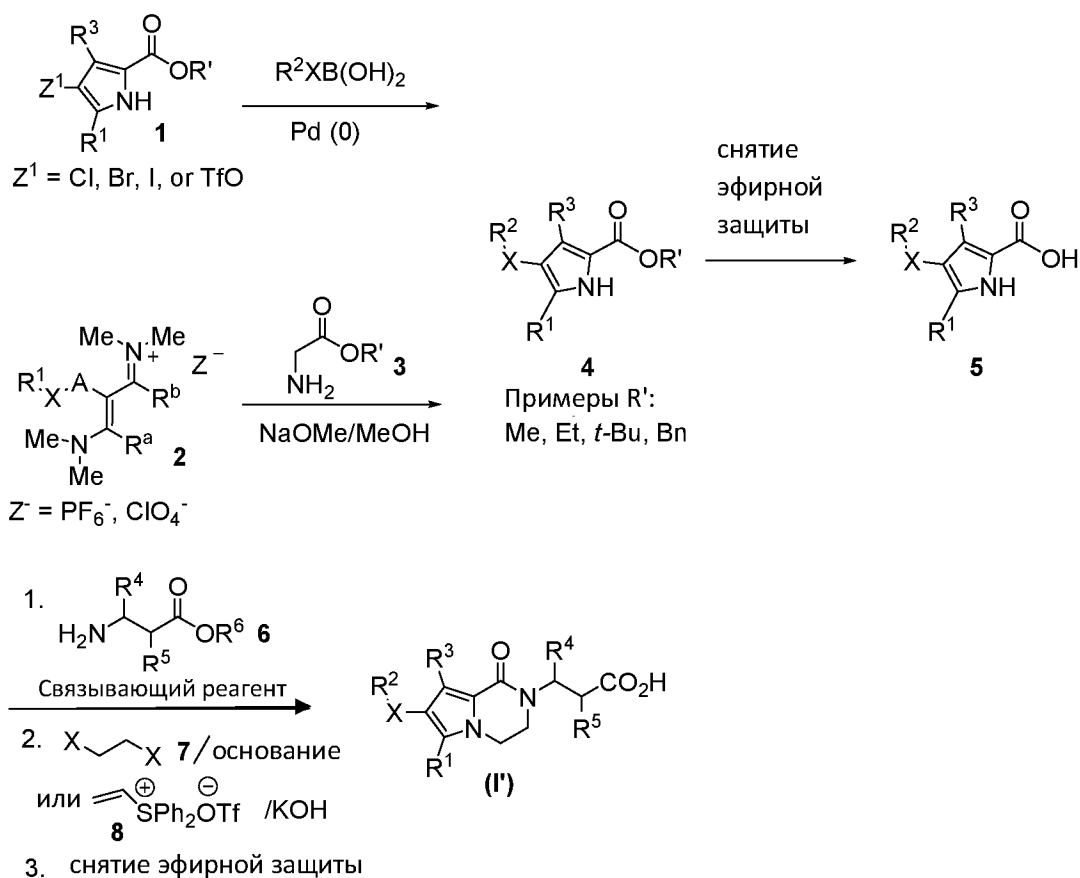
СИНТЕТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Соединения по данному изобретению могут быть получены различными способами, известными в данной области, включая способы согласно следующим схемам и в разделе конкретных вариантов осуществления. Нумерация структур и нумерация переменных, показанные в синтетических схемах, отличаются от структуры или нумерации переменных в формуле изобретения или в остальной части описания изобретения и не следует их путать. Переменные в схемах предназначены только для иллюстрации того, как получить некоторые из соединений по данному изобретению.

Пирролоновые аналоги формулы (I') могут быть получены в соответствии с общими путями, показанными на схемах от 1 до 4. В зависимости от получаемой конкретной молекулы формулы (I'), R^1 , R^2 -X-, R^3 , R^4 и R^5 могут быть полностью установлены либо перед сборкой дигидропирролопиразиновой основной структуры формулы (I'), либо после сборки. Как показано на схеме 1, сложный пирроловый эфир **4** может быть синтезирован из сложного пирролового эфира **1** посредством реакции Сузуки или реакции Стилла, как описано в *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 427 (Handy, *et al.*). Альтернативно, пирроловый эфир **4** может быть получен либо из соответствующего метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата с помощью синтетических превращений, известных специалистам в данной области техники, либо путем циклизации соли **2** винамидиния и сложного глицинового эфира **4** с использованием способов по Gupton *et al.* (*J. Org. Chem.* 1990, 55, 4735). Соль **2** винамидиния является либо коммерчески доступной, либо может быть синтезирована с использованием способов по Davies *et al.* (*J. Org. Chem.* 2001, 66, 251; гексафторфосфатные соли) или способов по Arnold *et al.* (*Collect. Czech. Chem. Commun.* 1973, 38, 2633; перхлоратные соли). Пирролкарбоновая кислота **5** может быть синтезирована путем омыления пирролового эфира **4** основанием, таким как NaOH, KOH или LiOH, в растворителе, таком как EtOH или MeOH, с последующим подкислением кислотой, такой как HCl или H₂SO₄. Соединения формулы (I'), когда $R^6 = H$, могут быть получены путем образования амидной связи между сложным аминокислотным эфиром **6** с пирролкарбоновой кислотой **5** с использованием одной из

множества процедур, способствующих образованию амида, известных специалистам в данной области техники, диалкилирования с соединениями формулы 7, которые являются коммерчески доступными или могут быть получены с использованием методик, хорошо известных специалистам в данной области техники, в присутствии основания, такого как NaH, KO^tBu, Et₃N, *i*Pr₂NEt, NaOH/ Bu₄NBr и тому подобное, где X = галоген, OT, OM, и последующего удаления защитной группы полученного сложного эфира карбоновой кислоты. Альтернативно, продукт диалкилирования может быть синтезирован реакцией полученного амида из сложного аминокэфира 6 и пирролкарбоновой кислоты 5 с трифлатом дифенилвинилсульфония (8) в присутствии KOH (An et al. *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 1869). Сложные аминокэфиры 6 могут быть получены с использованием способов, известных в литературе (например, Hutchinson, J. H. et al. *J. Med Chem.* **2003**, *46*, 4790; Henderson, N. C. et al. *Nature Medicine* **2013**, *19*, 1617).

Схема 1: Общая схема для получения соединений формулы (I') (R⁶ = H)



Синтезы соединений формулы (I') ($R^6 = H$, формулы **15** и **16**), которые содержат тетрагидронафтиридины в качестве миметиков аргинина, проиллюстрированы на схеме 2. Пирроловый эфир **4** может быть превращен в кетоновый эфир **11** путем сочетания с а) кетоналкеном **9** или б) гидроксиалкилалкеном **10** в стандартных условиях сочетания в реакции Хека (Heck) (Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnec, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, 67, 2815–2831) и последующего окисления полученного спирта. Нафтиридиновый эфир **12** может быть образован путем конденсации кетонового эфира **11** с 2-амино-3-формилпиридином в условиях реакции Фридлендера (Friedländer) (Jose Marco-Contelles; Elena Perez-Mayoral; Abdelouahid Samadi; Maria do Carmo Carreiras; Elena Soriano (2009). "Recent Advances in the Friedlander Reaction". *Chemical Reviews*. **109** (6): 2652–2671). Нафтиридинамид **14** может быть получен путем сочетания карбоновой кислоты, полученной в результате снятия защиты с нафтиридинового эфира **12**, со сложным аминокэфиром **6** с использованием одной из множества методик образования амида, известных специалистам в данной области техники. Тетрагидронафтиридиновые кислоты **15** (основная) и **16** (минорная) могут быть синтезированы путем диалкилирования с нафтиридинамидом **14** в присутствии основания, такого как NaH, KO^tBu, Et₃N, *i*Pr₂NH, NaOH/ Bu₄NBr и тому подобного, где X = галоген, OT, OM, или альтернативно, с помощью реакции взаимодействия амида **14** нафтиридина с дифенилвинилсульфонием трифлатом (**8**) в присутствии KOH, селективного восстановления нафтиридинового кольца в присутствии катализатора, такого как PtO₂ и последующего снятия защиты с полученного в результате эфира карбоновой кислоты. Тетрагидронафтиридиновые кислоты **15** и **16** также могут быть получены конденсацией сложного эфира **17** альдегида с исходным материалом, имеющим предварительно образованное нафтиридиновое кольцо, таким как метилнафтиридин, в присутствии сульфонида, такого как *n*-тозиламид (Yizhe Yan; Kun Xu; Yang Fang; and Zhiyong Wang. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6849–6855), и затем с использованием способа, аналогичного тому, который используется для преобразования **12** в **15** и **16**. Альтернативно, **15** и **16** могут быть синтезированы путем селективного восстановления кольца **12** или **18** с получением сложного тетрагидронафтиридинового эфира **19** (основной) и **20** (минорный) с последующими превращениями, подобными тем, которые используются для преобразования **12** в **15** и **16**.

Схема 2: Общая схема для получения соединений формулы (I') ($R^6 = H$; формула 15 и 16) с тетрагидроафтиридином в качестве миметика аргинина (R^1)

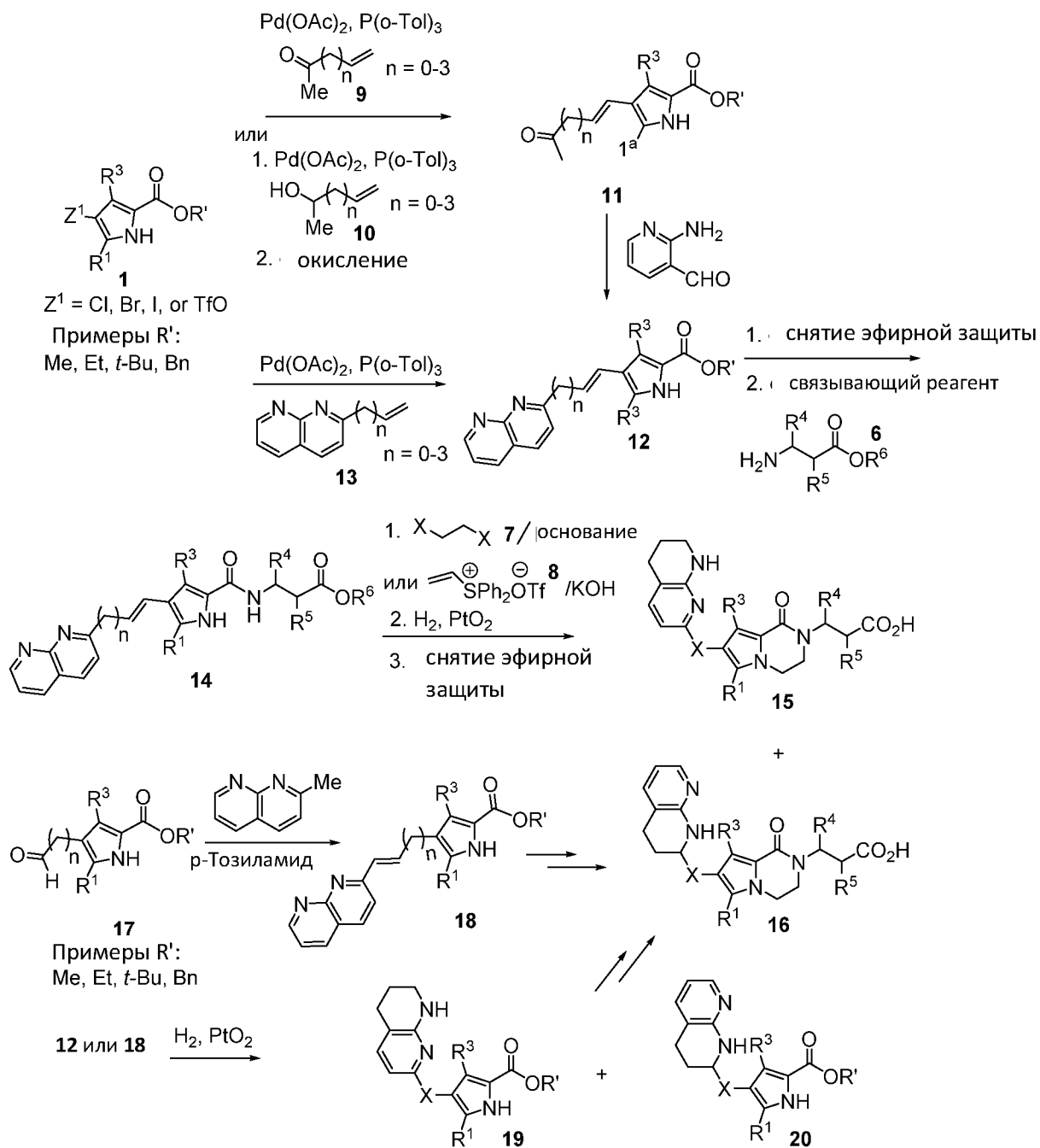


Схема 3: Общая схема для получения соединений формулы (I') ($R^6 = H$; формула 25) с 2-аминопиридином в качестве миметика аргинина (R^1)

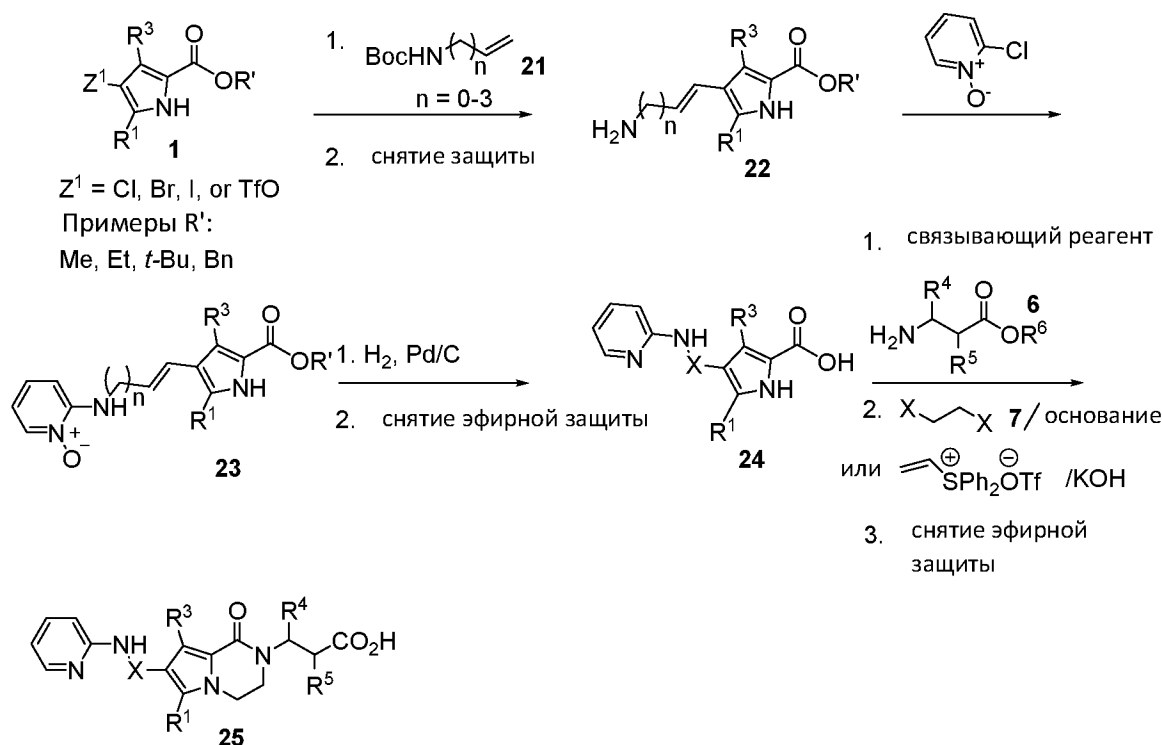
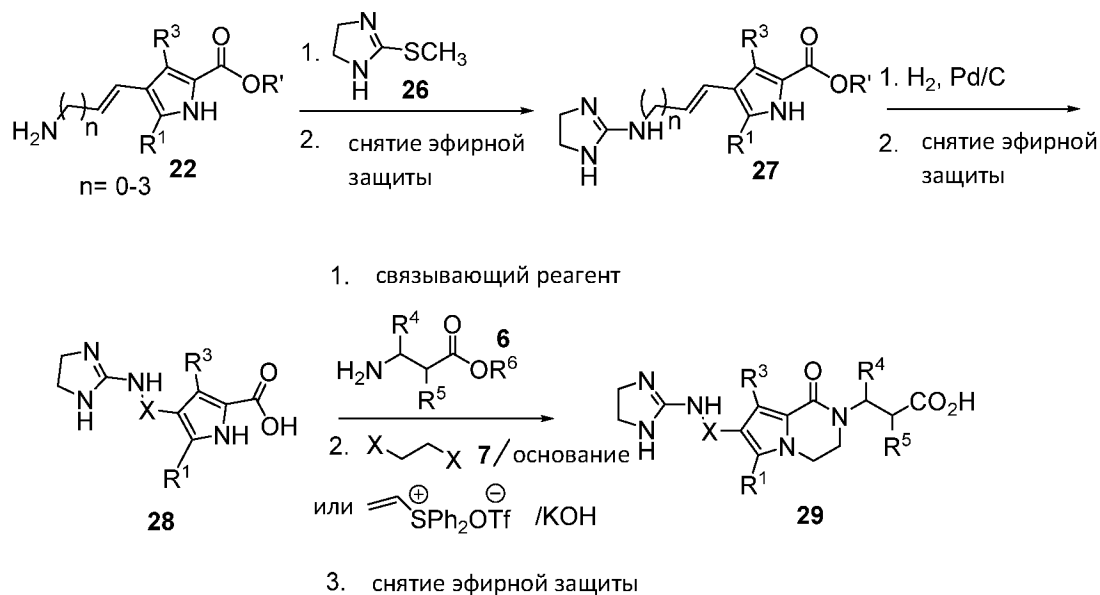


Схема 3 описывает пример синтеза соединений формулы (I') ($R^6 = H$, формула 25) с 2-аминопиридином в качестве миметика аргинина. Сложный аминоэфир **22** может быть получен из пирролового эфира **4** путем сочетания с защищенным аминокленом **21** в условиях реакции Хека и последующего снятия защиты. N-оксид **23** может быть образован нуклеофильным замещением оксида 2-хлорпиридина сложным аминоэфиром **22**. Аминопиридиновая кислота **24** может быть получена путем восстановления N-оксида **23** в присутствии Pd/C с последующим удалением защитной группы сложного эфира. Аминопиридиновая кислота **25** может быть получена из сложного аминоэфира **6** и аминопиридиновой кислоты **24**, используя способ, аналогичный используемому для преобразования **5** в соединения формулы (I') в схеме 1.

Схема 4: Пример синтеза соединений формулы (I') ($R^6 = H$; формула 29) с 2-аминодигидроимидазолом в качестве миметика аргинина (R^1)



Пример синтеза соединений формулы (I') ($R^6 = H$, Формула 29) с 2-аминодигидроимидазолом в качестве миметика аргинина изложен на схеме 4. Сложный эфир **27** аминодигидроимидазола может быть получен путем реакции взаимодействия сложного аминокэфира **22**, описанного ранее, с подходящим электрофилом, таким как 2-(метилтио)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол, с последующим снятием эфирной защиты. Аминодигидроимидазоловая кислота **28** может быть получена восстановлением двойной связи сложного эфира **27** аминодигидроимидазола в присутствии Pd/C с последующим снятием эфирной защиты. Аминопиридиновая кислота **29** может быть получена из сложного аминокэфира **6** и аминодигидроимидазоловой кислоты **28**, используя способ, аналогичный тому, который используется для преобразования **5** в соединения формулы (I') в схеме 1.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Во всех анализах связывания использовали технологию HTRF (homogeneous time resolved fluorescence (гомогенная флуоресценция с временным разрешением)) от Cisbio International, поэтому все анализы описаны как анализы связывания HTRF. Аналитические результаты для примеров перечислены в таблице 1, на примере человеческого $\alpha V\beta 6$ (?).

HTRF анализы связывания установлены для следующих интегринов: человеческий $\alpha V\beta 6$, человеческий $\alpha V\beta 1$, человеческий $\alpha V\beta 3$, человеческий $\alpha V\beta 5$ и человеческий $\alpha V\beta 8$. Во всех анализах использовали следующий буфер для анализа: 20 mM Трис, pH 7,4, 1 mM $MgCl_2$, 1 mM $MnCl_2$, 0.01% Tween 20 и 0.01% BSA. Альтернативно, для оценки связывания рецептора использовали анализ на основе SPA.

Далее описаны компоненты и типичная процедура для HTRF анализа связывания человеческого $\alpha V\beta 6$: рекомбинантный интегрин $\alpha V\beta 6$ человека (R & D systems, 3817-AV) был биотинилирован. Биотинилированный человеческий интегрин $\alpha V\beta 6$ добавляли в сосуд для анализа в конечной концентрации 1,25 нМ. FITC-конъюгированный фибронектин (Cytoskeleton, FNR02) затем добавляли в конечной концентрации 5 нМ. Смесь центрифугировали при 600 об/мин в течение трех минут, используя центрифугу Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение часа. Затем добавляли стрептавидин тербий (Cisbio international 610STLB) в конечной концентрации 0,625 нМ. Полученную 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 в темноте перед считыванием сигналов HTRF.

Анализ на основе SPA проводили в соответствии с протоколом и процедурами, аналогичными описанным в следующей ссылке, с соответствующими модификациями средств и лигандов, которые легко 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.

Таблица 1.

Пример №	Человеческий $\alpha V\beta 6$ (IC ₅₀ нМ)
1	3,2
2	0,51

Пример №	Человеческий $\alpha V\beta 6$ (IC ₅₀ нМ)
3	2,4
4	80
5	0,59
6	0,98
7	69
8	25
9	0,60
10	1,3
11	2,3
12	3,2
13	7,2
14	22
15	23
16	1,8
17	2,6
18	140
19	6,5
20	3,4
21	5,6
22	1,6
23	1,6
24	1,6
25	4,6
26	53
27	4,8
28	340
29	0,73
30	1,1

Пример №	Человеческий $\alpha V\beta 6$ (IC ₅₀ нМ)
31	12
32	410

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции $\alpha\nu$ интегринов у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, пациенту.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в сочетании с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере одним другим типом терапевтического средства.

Другой аспект изобретения относится к способу вызывания антагонистического эффекта по отношению к рецептору интегрин у пациента, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата, пациенту. В одном варианте осуществления изобретения антагонистический эффект по отношению к рецептору интегрин представляет собой антагонистический эффект по отношению к любому из $\alpha\nu\beta 6$, $\alpha\nu\beta 1$, $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$ и $\alpha\nu\beta 8$; или сочетанию одного или нескольких из $\alpha\nu\beta 6$, $\alpha\nu\beta 1$, $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$ и $\alpha\nu\beta 8$. Например, антагонистический эффект по отношению к рецептору интегрин может представлять собой антагонистический эффект $\alpha\nu\beta 6$, $\alpha\nu\beta 1$, $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$ и $\alpha\nu\beta 8$.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в том, что заболевание, расстройство или состояние связано с фиброзом, включая фиброз легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

Другой аспект настоящего изобретения заключается в том, что заболевание, расстройство или состояние связано с клеточно-пролиферативными расстройствами, такими как рак. В некоторых вариантах осуществления рак включает рост солидной опухоли или новообразование. В других вариантах осуществления рак включает метастазирование опухоли. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, мозга, груди, центральной нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, гениталиев, мочеполовых путей, головы, почки, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, яичка или щитовидной железы. В других вариантах осуществления рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или семиному. Примеры заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью α ν -интегринов, которые могут быть предотвращены, модулированы или пролечены в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя, но не ограничиваются ими, отторжение трансплантата, фиброзные заболевания (например, идиопатический легочный фиброз (idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)), интерстициальное заболевание легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз кожи, системный склероз), воспалительные заболевания (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), псориаз, синдром раздраженного кишечника (irritable bowel syndrome (IBS)), воспалительное заболевание кишечника (inflammatory bowel disease (IBD)), остеопороз, а также клеточно-пролиферативные нарушения (например, рак, миелома, фиброма, гепатокарцинома, лейкоз, саркома Капоши, солидные опухоли).

Фиброзные расстройства, воспалительные расстройства, а также клеточно-пролиферативные расстройства, которые являются подходящими для предотвращения или лечения соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими,

идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальное заболевание легких, неспецифическую интерстициальную пневмонию (non-specific interstitial pneumonia (NSIP)), обычную интерстициальную пневмонию (usual interstitial pneumonia (UIP)), радиационно-индуцированный фиброз, семейный фиброз легких, фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (chronic obstructive pulmonary disease (COPD)), диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз, нефропатию IgA, нефропатию, вызванную трансплантацией или нефроплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническое заболевание почек (chronic kidney disease (CKD)), диабетическую болезнь почек (diabetic kidney disease (DKD)), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусный фиброз, неалкогольную жировую болезнь печени (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD))), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, зависимый от приема лекарств хронический гепатит, билиарный цирроз печени, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение кровообращения в печени, нефропатию, пневмонию, псориаз, синдром раздраженного кишечника (СРК), воспалительное заболевание кишечника (IBD), патологическую секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, невропатическую болезнь мочевого пузыря, опухоль спинного мозга, грыжу межпозвонкового диска, стеноз позвоночного канала, сердечную недостаточность, фиброз сердца, фиброз сосудов, периваскулярный фиброз, ящур, рак, миелому, фиброму, гепатокарциному, лейкоз, хронический лимфобластный лейкоз, капошиоз, солидные опухоли, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг, невропатическую боль, периферическую невропатию, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), глаукому, фиброз глаз, рубцевание роговицы, диабетическую ретинопатию, пролиферативную витреоретинопатию (PVR), рубцовый пемфигоид после фильтрующей операции при глаукоме, болезнь Крона или системную красную волчанку; келоидное образование в результате ненормального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по

настоящему изобретению, отдельно или, необязательно, в сочетании с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере с одним другим типом терапевтического средства.

Другой аспект изобретения обеспечивает соединение по настоящему изобретению для применения в терапии для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или его клеточно-пролиферативного расстройства.

Другой аспект изобретения обеспечивает применение соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или его клеточно-пролиферативного расстройства.

Другой аспект изобретения относится к способу лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического средства, где первое терапевтическое средство представляет собой соединение по настоящему изобретению.

Другой аспект изобретения обеспечивает комбинированный препарат соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства (средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

Другой аспект изобретения относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического средства (средств) для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в сочетании с дополнительным терапевтическим средством (средствами), таким как одно или несколько противифибротических и/или противовоспалительных терапевтических средств.

Другой аспект изобретения относится к дополнительному терапевтическому средству(ам), используемому в комбинированных фармацевтических композициях или в комбинированных способах или комбинированных применениях, выбрано из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических средств: ингибиторы синтеза TGF β (например, пирфенидон), ингибиторы киназ рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и рецептора фактора роста фибробластов (fibroblast growth factor (FGF)) (например, нинтеданиб), гуманизированное анти- $\alpha_v\beta_6$ моноклональное антитело (например, 3G9), человеческий рекомбинантный пентраксин-2, рекомбинантный человеческий сывороточный амилоид P, рекомбинантное человеческое антитело против TGF β -1, -2 и -3, антагонисты рецепторов эндотелина (например, макитентан), гамма-интерферон, ингибитор аминоконцевой киназы c-Jun (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]-транс-циклогексанол, 3-пентилбензолуксусная кислота (PBI-4050), тетразамещенное производное порфирина, содержащее марганец (III), моноклональное антитело, нацеленное на эотаксин-2, антитело к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаб, тралокинумаб), биспецифическое антитело, нацеленное на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агонист рецептора тахикинина NK1 (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Substance P), Cintredekin Besudotox, производное человеческой рекомбинантной ДНК, моноклональное каппа-антитело IgG1 к соединительному фактору роста и полностью человеческое каппа-антитело IgG1, селективное для СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаб, CCX140), антиоксиданты (например, N-ацетилцистеин), ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафил), средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, такие как мускариновые антагонисты (например, тиотропий, ипратропий бромид), адренергические β 2-агонисты (например, сальбутамол, сальметерол), кортикостероиды (например, триамцинолон, дексаметазон, флутиказон), иммунодепрессанты (например, циклоспорин, рапамицин, пимекролимус) и терапевтические средства, подходящие для лечения фиброзных состояний, таких как идиопатический фиброз легких (IPF), фиброз печени и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз сердца и системный склероз. Терапевтические средства, используемые для лечения таких фиброзных состояний, включают, но не ограничиваются

ими, агонисты FXR (например, OCA, GS-9674 и LJN452), ингибиторы LOXL2 (например, симтузумаб), антагонисты LPA1 (например, SAR100842), модуляторы PPAR (например, элафибринор, пиоглитазон и сароглитазар, IVA337), ингибиторы SSAO/VAP-1 (например, PXS-4728A и SZE5302), ингибиторы ASK-1 (например, GS-4997), ингибиторы ACC (например, CP-640186 и NDI-010976), агонист FGF21 (например, LY2405319 и BMS-986036), ингибиторы каспазы (например, эмирикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 (например, BMS-963272) и конъюгаты желчных кислот/жирных кислот (например арамхол). The α_v -ингибиторы различных вариантов осуществления настоящего изобретения могут также применяться в сочетании с одним или несколькими терапевтическими средствами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, cenicriviroc), ингибиторы галектина-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты рецепторов лейкотриенов (например, типелукаст, монтелукаст), ингибиторы SGLT2 (например, дапаглифлозин, ремоглифлозин), агонисты GLP-1 (например, лираглутид и семаглутид), ингибиторы FAK (например, GSK-2256098), обратные агонисты CB1 (например, JD-5037), агонисты CB2 (например, APD-371 и JBT-101), ингибиторы аутотаксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтетазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196).

Соединения по данному изобретению можно вводить для любого из применений, описанных в данном документе, любым подходящим способом, например, перорально, таким как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с замедленным непрерывным высвобождением или составы, которые высвобождаются в небольших количествах с течением времени), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры настойки, суспензии, сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, с помощью подкожных, внутривенных, внутримышечных или интратеральных инъекций или способов инфузии (например, в виде стерильных инъектируемых водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые оболочки, например, с помощью ингаляционного спрея; местно, например, в форме крема или мази; или ректально, например, в форме суппозитория. Их можно вводить отдельно, но обычно их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

«Фармацевтическая композиция» означает композицию, содержащую соединение по изобретению в сочетании по меньшей мере с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к средам, общепринятым в данной области техники, для доставки биологически активных средств животным, в частности млекопитающим, включая, например, адъювант, наполнитель или носитель, такой как разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие поток средства, дезинтегрирующие средства, смачивающие средства, эмульгирующие средства, суспендирующие средства, подслащивающие средства, вкусовые средства, отдушки, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие средства и дозирующие средства, в зависимости от характера способа введения и форм дозировки. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения: тип и природу формулируемого активного средства; субъект, которому должна быть введена содержащая средство композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водный, так и неводный жидкий носитель, а также множество твердых и полутвердых лекарственных форм. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, причем такие дополнительные ингредиенты включены в рецептуру по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих веществ и так далее, хорошо известных специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition (1990).

«Лечить» или «лечение» относятся к подходу для получения благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты, с использованием соединения или композиции по настоящему изобретению. Для целей данного изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, один или несколько из следующих: уменьшение тяжести и/или частоты одного или нескольких

симптомов, возникающих в результате заболевания, расстройства или состояния; уменьшение степени или вызывание регресса заболевания, расстройства или состояния; стабилизация заболевания, расстройства или состояния (например, предотвращение или задержка ухудшения заболевания, расстройства или состояния); задержка или замедление прогрессирования заболевания, расстройства или состояния; улучшение состояния заболевания, расстройства или состояния; уменьшение дозы одного или нескольких других лекарств, необходимых для лечения заболевания, расстройства или состояния; и/или повышение качества жизни.

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению, конечно, будет варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, здоровье, состояние здоровья и масса реципиента; характер и степень симптомов; вид одновременного лечения; частота лечения; путь введения, почечная и печеночная функция пациента и желаемый эффект.

В качестве общего руководства, ежедневная пероральная доза каждого активного ингредиента, при применении для упомянутых эффектов, будет находиться в диапазоне от около 0,01 до около 5000 мг в день, предпочтительно от около 0,1 до около 1000 мг в день и наиболее предпочтительно от около 0,1 до около 250 мг в день. Внутривенно наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин во время инфузии с постоянной скоростью. Соединения по данному изобретению могут вводиться в виде одной суточной дозы, или общая суточная доза может вводиться в разделенных дозах два, три или четыре раза в день.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, эксципиентами или носителями (совместно именуемыми в описании настоящего изобретения как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными для предполагаемой формы введения, например, пероральными таблетками, капсулами, эликсирами и сиропами, и согласованными с обычной фармацевтической практикой.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 до около 2000 мг активного ингредиента на единицу дозы. В данных фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве от около 0,1 до около 95% по массе в расчете на общую массу 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 препарат для инъекций получают путем асептического помещения по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флакон, асептической сублимационной сушки и герметизации. Для использования содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, дополнительными терапевтическими средствами. Под «введением в сочетании» или «комбинированной терапией» подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и одно или несколько, предпочтительно от одного до трех, дополнительных терапевтических средств вводят одновременно млекопитающему, подвергаемому лечению. При введении в сочетании каждый компонент может вводиться одновременно или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент можно вводить отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект.

Соединения по настоящему изобретению также могут применяться в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля, в тестах или анализах, включающих интегрин α_v . Такие соединения могут быть представлены в виде коммерческого набора, например, для применения в фармацевтических исследованиях, предусматривающих определение активности интегринов α_v . Например, соединение по настоящему изобретению может применяться в качестве эталона в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это обеспечит экспериментатору правильность проведения

анализа и послужит основой для сравнения, особенно тогда, если испытуемое соединение является производным контрольного соединения.

ПРИМЕРЫ

Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом: «1×» для однократно, «2×» для дважды, «3×» для трижды, «°C» для градусов Цельсия, «eq» для эквивалента или эквивалентов, «g» для грамма или граммов, «mg» для миллиграмма или миллиграммов, «L» для литра или литров, «mL» для миллилитра или миллилитров, «μL» для микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «mmol» для миллимоля или миллимолей, «min» для минуты или минут, «h» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры, «RT» для времени удерживания, «atm» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «conc.» для концентрированный, «sat» или «saturated» для насыщенный, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии с высоким разрешением, «ЖХ/МС» для жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, «ВЭЖХ» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP ВЭЖХ» для обращенно-фазовой ВЭЖХ, «TLC» или «tlc» для тонкослойной хроматографии, «ЯМР» для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, «nOe» для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «1H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для широкого, «Hz» для герц, и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области техники.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, как показано на следующих схемах реакций и их описании, а также в соответствующих опубликованных в литературе способах, которые могут быть использованы специалистом в данной области техники. Примерные реагенты и способы проведения данных реакций приведены ниже и в рабочих примерах.

СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем документе используются следующие сокращения:

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 = диизопропилазодикарбоксилат
 Периодинан Десса-Мартина или DMP = 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-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 = уксусная кислота
 K₂CO₃ = карбонат калия
 LiCl = хлорид лития
 LiOAc = ацетат лития
 LiOH = гидроксид лития
 Me = метил
 MeCN или ACN = ацетонитрил
 MeOH = метанол
 MgSO₄ = сульфат магния
 NaBH₄ = боргидрид натрия
 NaOH = гидроксид натрия
 NaHCO₃ = бикарбонат натрия
 PBu₃ = трибутилфосфин
 Ph = фенил

Pd/C = палладий на углеводе
Pd(OAc)₂ = ацетат палладия(II)
Ph₃P = трифенилфосфин
PtO₂ = диоксид платины
TBAF = тетра-*n* бутиламмонийфторид
TBDMS = трет-бутилдиметилсилил
TMS = триметилсилил
ТГФ = тетрагидрофуран
TFA = трифторуксусная кислота
мин = минута(ы)
час или часы = час(ы)
L = литр
мл = миллилитр
мкл = микролитр
г = грамм
мг = миллиграмм(ы)
моль = моль
ммоль = миллимоль (миллимоли)
meq = миллиэквивалент
sat или sat'd = насыщенный
водн. = водный
ТСХ = тонкослойная хроматография
ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография
LC/MS = высокоэффективная жидкостная хроматография / масс-спектрометрия
MS или Mass Spec = масс-спектрометрия
ЯМР = ядерный магнитный резонанс
т.пл. = температура плавления

Спектры ЯМР (ядерного магнитного резонанса) обычно получали на приборах Bruker или JEOL 400 МГц и 500 МГц в указанных растворителях. Все химические сдвиги приведены в миллионных долях от тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные ¹H ЯМР обычно сообщаются следующим

образом: химический сдвиг, кратность (s = синглет, br s = широкий синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, септ = септет, m = мультиплет, app = очевидный), константы связи (Гц) и интеграция.

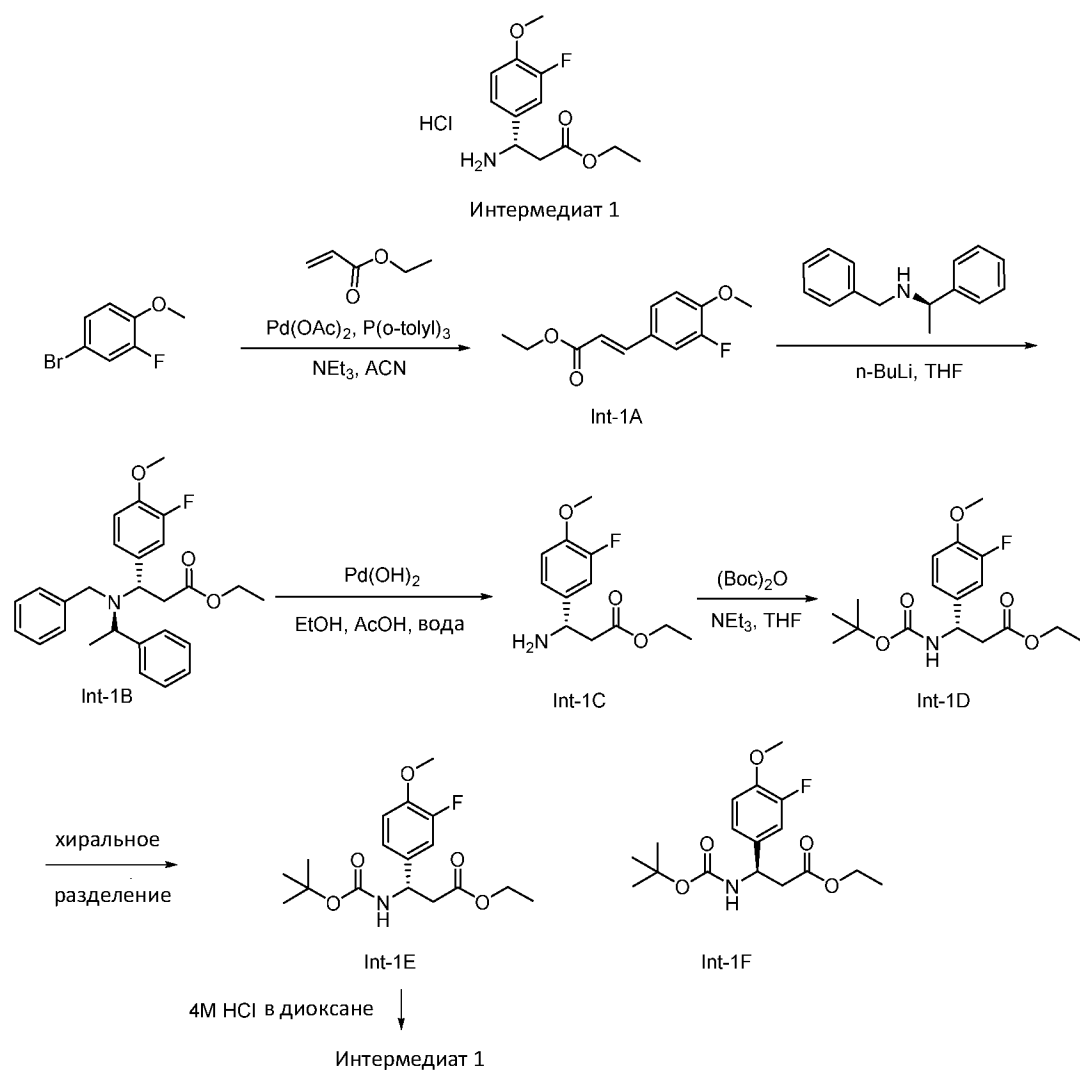
ВЭЖХ относится к высокоэффективному жидкостному хроматографическому инструменту Shimadzu с одним из следующих способов:

Способ аналитической ВЭЖХ # 1: Phenomenex[®] Luna 5 μ C18 4,6 x 50 мм, градиент 4 мин, от 10% MeOH/90% H₂O/0,1% H₃PO₄ до 90% MeOH/10% H₂O/0,1% H₃PO₄, задержка 1 мин; 4 мл/мин, УФ-детекция при 220 нм.

Способ аналитической ВЭЖХ # 2: YMC s5 Combiscreen ODS 6 x 50 мм, градиент 4 мин, от 10% ACN/90% H₂O/0,1% TFA до 90% ACN/10% H₂O/0,1% TFA, задержка 1 мин.; 4 мл/мин, УФ-детекция при 220 нм.

Интермедиат 1

Этил-(S)-3-амино-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат, HCl



Инт-1А, Инт-1В и Инт-1С были получены в соответствии с методикой, описанной в: Hutchinson, J. H. *et. al.*, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4790.

Инт-1А. Этил-(*E*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)акрилат: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС (ES): m/z 225,1. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Инт-1В. Этил-(*S*)-3-(бензил((*S*)-1-фенилэтил)амино)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропионат: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,30 (d, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС (ES): m/z 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Инт-1С. Этил-(*S*)-3-амино-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,13 (dd, $J = 12,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,07 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Гц, 1H), 6,92 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H),

4,37 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,15 (кд, $J = 7,1, 1,0$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХМС (ES): m/z 242,1 $[M+H]^+$.

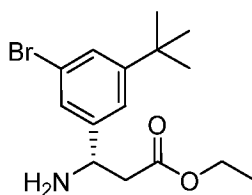
Инт-1D. Этил-(*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: К раствору Инт-1С при 0 °С (31,8 г, 132 ммоль) в THF (189 мл) добавляли триэтиламин (20,2 мл, 145 ммоль) и $(\text{Вос})_2\text{О}$ (30,6 мл, 132 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18,5 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, 10% лимонной кислотой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая Инт-1D.

Инт-1Е. (*S*)-Этил-3-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: Инт-1D очищали препаративной хиральной SFC (колонка: Whelko-RR(5 × 50 см, 10 мкМ, # 4080), давление BPR: 100 бар, температура: 35 °С, скорость потока: 300 мл/мин, подвижная фаза: CO_2/MeOH (70/30), длина волны детектора: 220 нм, программа разделения: стек-инжекция; инъекция: 4 мл с продолжительностью цикла: 2 минуты; получение образца: 44,4 г/310 мл $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (9:1), 143,2 мг/мл; пропускная способность: 16,3 г/час) с получением Инт-1Е (41,1 г, 91%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 1H), 5,47 (br. s., 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,09 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,92 - 2,70 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): m/z 364 $[M+\text{Na}]^+$. > 99% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -27,36° (с 1,54, CHCl_3).

Инт-1F. Этил-(*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат. Вышеуказанное препаративное хиральное разделение SFC дало (*R*)-энантиомер (Инт-1F, 1,5 г, 3%) в виде белого твердого вещества: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,10 - 6,97 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 5,47 (br. s., 1H), 5,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,09 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,91 - 2,69 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 9H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): m/z 364,1 $[M+\text{Na}]^+$. 96,4% ee. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 20,76^\circ$ (с 1,54, CHCl_3).

Интермедиат 1. Раствор Инт-1Е (1,0 г, 2,93 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (48 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме и остаток сушили в вакууме. Остаток растворяли в EtOH (10 мл), концентрировали в вакууме и сушили в вакууме, получая интермедиат 1 (0,801 г, 98%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,80 (br. s., 3H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 6,95 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,68 (t, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,22 (dd, $J = 16,6, 6,2$ Гц, 1H),

Этил-(*R*)-3-амино-3-(3-бром-5-(трет-бутил)фенил)пропаноат



Интермедиат 4

Интермедиат 4 получали в соответствии с методикой, описанной в: Henderson, N. C. *et. al.*, *Nature Medicine* **2013** *19*, 1617.

Интермедиат 5

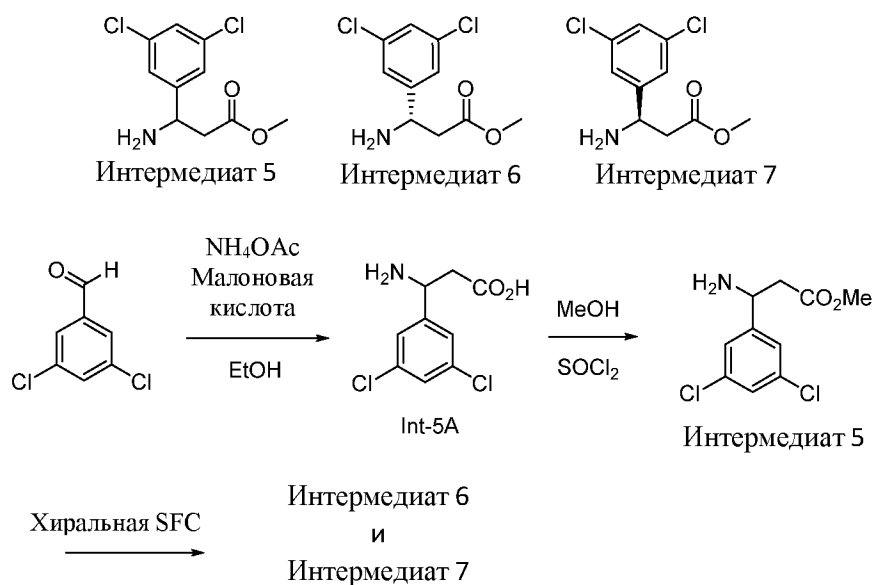
(±)-Метил-3-амино-3-(3,5-дихлорфенил)пропаноат

Интермедиат 6

Метил(*S*)-3-амино-3-(3,5-дихлорфенил)пропаноат

Интермедиат 7

Метил(*R*)-3-амино-3-(3,5-дихлорфенил)пропаноат



Инт-5А: 3-амино-3-(3,5-дихлорфенил)пропановая кислота: смесь ацетата аммония (14,1 г, 183 ммоль), 3,5-дихлорбензальдегида (8,0 г, 45,7 ммоль) и малоновой кислоты (5,23 г, 50,3 ммоль) в этаноле (90 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После

охлаждения до комнатной температуры твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOH (15 мл) и сушили в вакууме, получая неочищенный Инт-5 А (7,0 г, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ES): m/z 234,3 $[M+H]^+$.

Интермедиат 5. К смеси Инт-5А (7,0 г, 29,9 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли $SOCl_2$ (5,02 мл, 68,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 часов твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, который растворяли в EtOAc (150 мл). Органический слой промывали насыщ. раствором $NaHCO_3$, насыщенным солевым раствором, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт, который очи флэш-хроматографией (силикагель, CH_2Cl_2 : MeOH, от 100:0 до 95:5) с получением интермедиата 5 (3,3 г, 46%) в виде желтого масла: 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,28 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H) 4,44 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,81-2,63 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 248,3 $[M+H]^+$.

Интермедиат 6: Интермедиат 5 (3,3 г) очищали препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, давление BPR: 150 бар, температура: 40 °C, скорость потока: 80 мл/мин, подвижная фаза: $CO_2/MeOH$ (95/5) + 0,1% DEA, длина волны детектора: 220 нм), что дает интермедиат 6 (2,3 г) в виде желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31 (d, $J = 1,9$ Гц, 2H), 7,28 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,44 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,81 - 2,63 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 248,3 $[M+H]^+$.

Интермедиат 7: Интермедиат 5 (3,3 г) очищали препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralpak AD, 30 x 250 мм, 5 микрон, давление BPR: 150 бар, температура: 40 °C, скорость потока: 80 мл/мин, подвижная фаза: $CO_2/MeOH$ (95/5) + 0,1% DEA, длина волны детектора: 220 нм), что дает интермедиат 7 (1,31 г) в виде желтого масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,26 (t, $J = 1,9$ Гц, 1H), 4,38 (dd, $J = 8,7, 4,8$ Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,65 (dd, $J = 16,0, 4,8$ Гц, 1H), 2,60 (dd, $J = 16,0, 8,7$ Гц, 1H).

Интермедиат 8

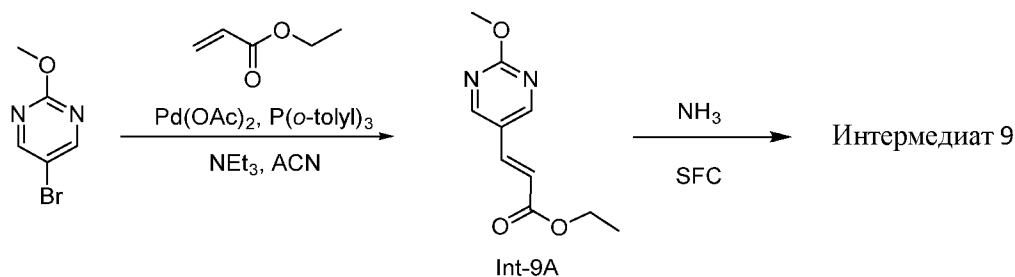
(S)-Этил-3-амино-3-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)пропаноат



Интермедиат 8 получали в соответствии с методикой, описанной для интермедиата 1. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,17 - 7,10 (m, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 4,49 (t, $J = 8,8$ Гц), 2H), 4,19 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,12 (t, $J = 8,8$ Гц, 2H), 2,70 - 2,54 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 3H). ^{13}C ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 171,13, 159,75, 146,24, 125,43, 124,37, 118,21, 106,80, 70,80, 59,62, 52,61, 44,12, 28,79, 14,02. ЖХ/МС (ES): m/z 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{25\text{C}}$ 6,0° (s 0,10 в CHCl_3).

Интермедиат 9

Этил-(*S*)-3-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноат



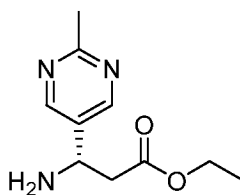
Инт-9А получали в соответствии с методикой, описанной в Инт-1А ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s, 2H), 7,58 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): m/z 209,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 9: *трет*-бутиловый спирт (30 мл) продували аммиаком, поддерживая температуру от 0 до 20 °С в течение 1 часа. Продутый аммиаком *трет*-бутиловый спирт и Инт-9А (20 г, 96 ммоль) добавляли в автоклав емкостью 1 л. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 30 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры.

Реакционную смесь отбирали из автоклава и концентрировали. Неочищенное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью ISCO (5% метанол в хлороформе) с получением рацемата (5,9 г). Рацемат дополнительно очищали с помощью SFC (Chiralpak IA (250 × 4,6) мм, 5μ; % CO₂: 80%; % Со растворитель: 20% (0,2% DEA в метаноле); общий поток: 120,0 г/мин; противодавление: 100 бар; температура: 30 °С; детектирование: УФ при 220 нм) с получением интермедиата 9 (2,3 г, 10%) в качестве изомера с первым элюированием. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,58 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 1H), 4,02 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,67 (dd, *J* = 7,2, 4,9 Гц, 2H), 2,09 (br. s., 2H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): *m/z* 226,2 [M+H]⁺.

Интермедиат 10

(*S*)-Этил-3-амино-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропаноат

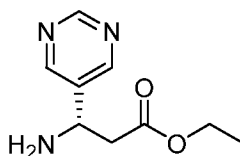


Интермедиат 10

Интермедиат 10 получали в соответствии с методикой, описанной для интермедиата 9. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 2H), 4,20 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 2H), 2,68 (dd, *J* = 7,0, 5,0 Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,09 (br s, 2H), 1,15 - 1,09 (m, 3H). ЖХ/МС (ES): *m/z* 210,2 [M+H]⁺.

Интермедиат 11

(*S*)-Этил-3-амино-3-(пиримидин-5-ил)пропаноат

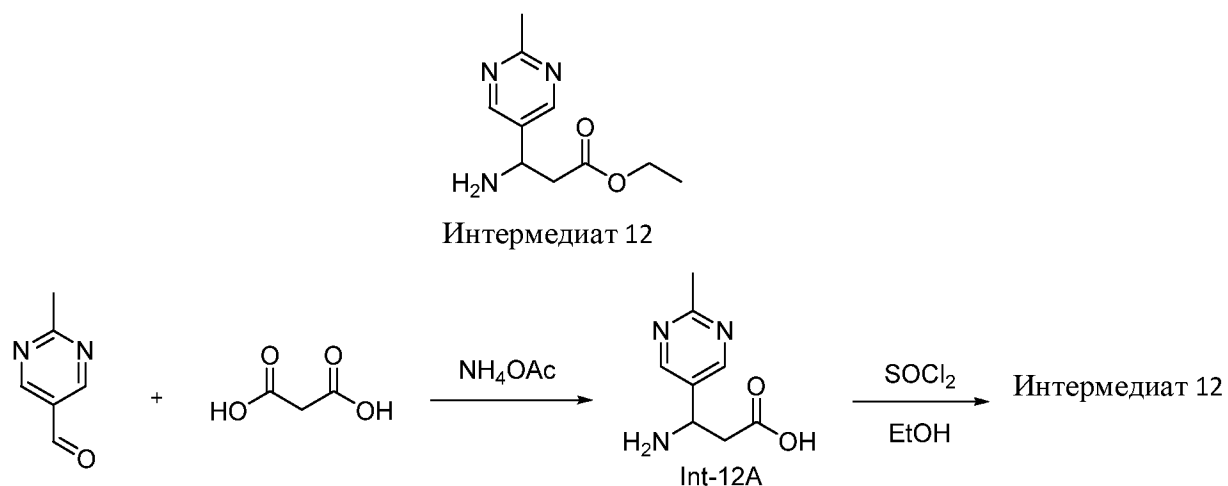


Интермедиат 11

Интермедиат 11 получали в соответствии с методикой, описанной для интермедиата 9. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 4,24 (t, $J = 7,20$ Гц, 1H), 4,01 (q, $J = 6,90$ Гц, 2H) 2,74 (q, $J = 3,90$ Гц, 2H), 1,11 (t, $J = 6,90$ Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): m/z 196,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 12

(±)-Этил-3-амино-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропаноат



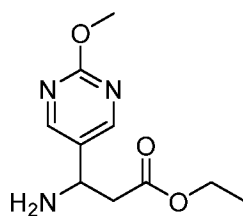
Инт-12А. 3-Амино-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота: Смесь коммерчески доступного 2-метилпиримидин-5-карбальдегида (1,00 г, 8,19 ммоль), малоновой кислоты (1,28 г, 12,3 ммоль) и NH_4OAc (1,58 г, 20,5 ммоль) в EtOH (6,55 мл) нагревали до 80 °С в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали фильтрованием, промывали холодным EtOH и сушили под вакуумом с получением Инт-12А (1,08 г, 73%) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки, ^1H ЯМР (500 МГц, D_2O) 8,79 (s, 2H), 4,75 - 4,73 (m, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,70 (s, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,168 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 182,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 12: SOCl_2 (0,185 мл, 2,54 ммоль) по каплям добавляли к раствору Инт-12А при комнатной температуре (0,200 г, 1,10 ммоль) в EtOH (2,90 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи растворитель удаляли в вакууме и остаток растворяли в DCM, промывали насыщ. NaHCO_3 , водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в

вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM: MeOH, от 100:0 до 90:10) с получением интермедиата 12 (0,115 г, 50%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s, 2H), 4,47 (dd, $J = 8,0, 5,5$ Гц, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,79 - 2,58 (m, 5H) 1,25 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,317 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 210,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 13

(±)-Этил-3-амино-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропионат

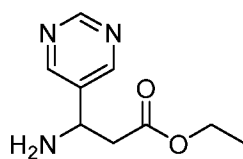


Интермедиат 13

Интермедиат 13 получали с использованием методики, описанной для интермедиата 12. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (s, 2H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,01 (d, $J = 0,6$ Гц, 3H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,490 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 226,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 14

(±)-Этил-3-амино-3-(пиримидин-5-ил)пропионат

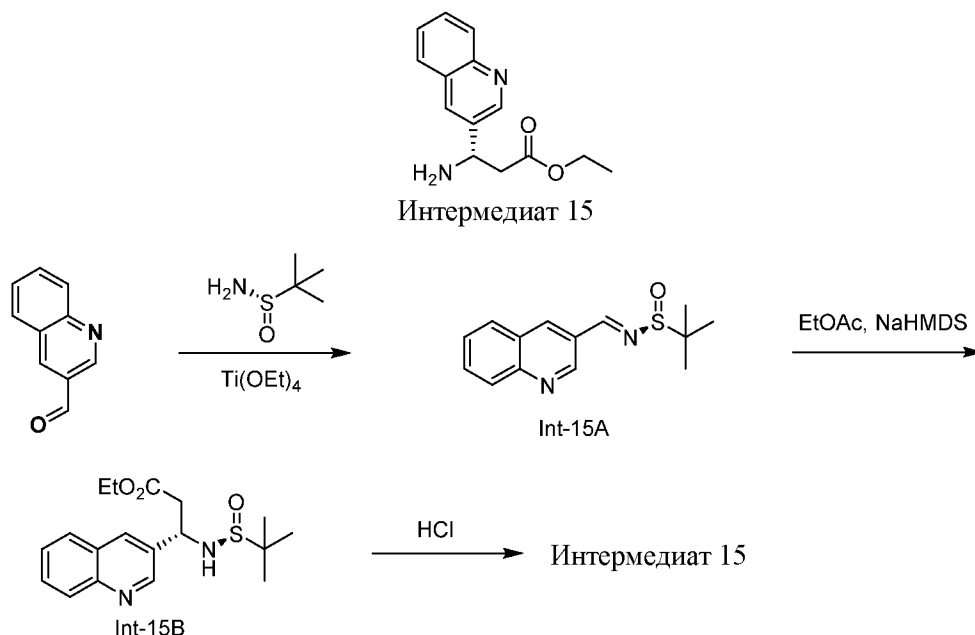


Интермедиат 14

Интермедиат 14 получали с использованием методики, описанной для интермедиата 12. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,15 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 4,50 (dd, $J = 7,8, 5,6$ Гц, 1H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,318 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 196,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 15

(*S*)-Этил-3-амино-3-(хинолин-3-ил)пропаноат



Инт-15А. (*S,E*)-2-метил-*N*-(хинолин-3-илметил)пропан-2-сульфинамид: К раствору хинолин-3-карбальдегида (25,0 г, 159 ммоль) в DCM (700 мл) добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (19,3 г, 159 ммоль) и затем $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (167 мл, 795 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Твердые вещества фильтровали через слой CELITE® и промывали DCM. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с получением Инт-15А (40 г, 97%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,45 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,83 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,67 (m, 1H), 1,34 (s, 9H).

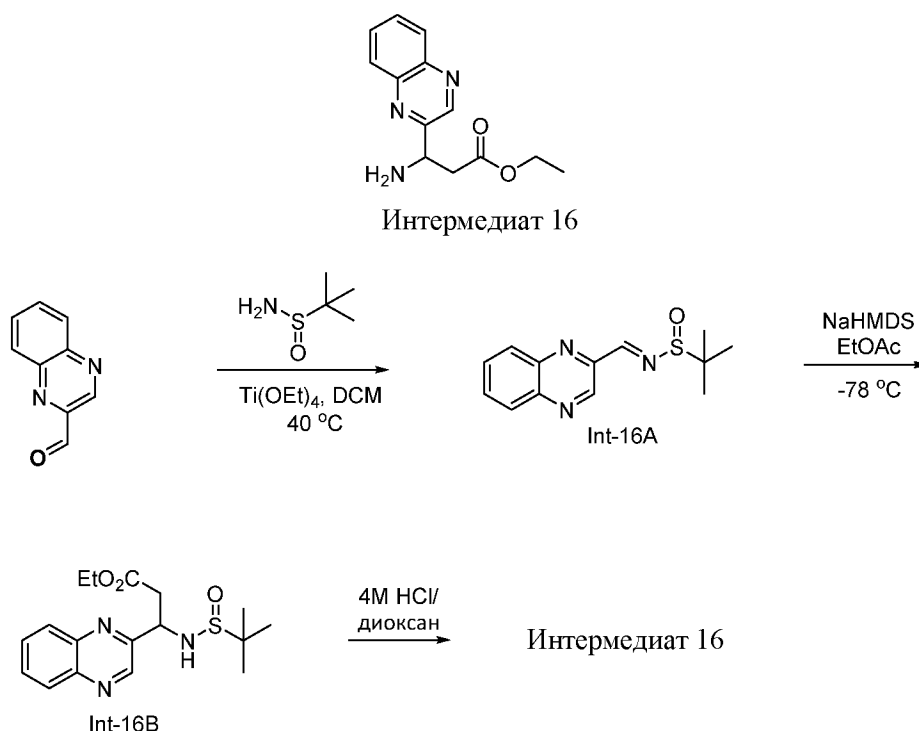
Инт-15В. (*S*)-Этил-3-((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-(хинолин-3-ил)пропаноат: К раствору 1 н. NaHMDS в THF (230 мл, 230 ммоль) в THF (750 мл) при -78 °С по каплям добавляли этилацетат (22,56 мл, 230 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа и по каплям добавляли Инт-15А (40 г, 154 ммоль) в THF (500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °С и гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (2-3% метанол в DCM), получая Инт-15В (50 г, 93%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,91 - 9,02 (m, 1H), 8,38 - 8,25 (m, 1H), 7,93 - 8,03 (m, 2H), 7,74 - 7,77 (m, 1H), 7,58 - 7,63. (m, 1H), 4,92 - 4,80 (m, 1H), 4,10 - 3,92 (m, 2H), 3,06 - 2,89 (m, 2H), 1,18 - 1,01 (m, 12H). ЖХ/МС (ES): m/z 349,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 15. К раствору Инт-15В (50 г, 143 ммоль) в этаноле (500 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (150 мл) и промывали МТВЕ (3×75 мл). Водный слой подщелачивали 10%-ным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью SFC (Whelk (RR) (250×30) мм, 5 μ ; % CO_2 : 70%; % Со растворитель: 30 % (0,2 % DEA в метаноле); общий поток: 130,0 г/мин; противодавление: 100 бар; температура: 30 °C; детектирование: УФ при 226 нм) с получением интермедиата 15 (15 г, 43%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,94 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,92 - 8,02 (m, 2H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 4,44 (t, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 2,76 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 2,17 (br. s., 2H), 1,09 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): m/z 245,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 99,3% ee.

Интермедиат 16

($\pm$)-Этил-3-амино-3-(хиноксалин-2-ил)пропаноат



Инт-16А. (Е)-2-метил-N-(хиноксалин-2-илметил)пропан-2-сульфинамид. К раствору коммерчески доступного хиноксалин-2-карбальдегида (0,500 г, 3,16 ммоль) в DCM (14,0 мл) добавляли 2-метилпропан-2-сульфинамид (0,383 г, 3,16 ммоль) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,31 мл, 15,8 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Твердые вещества фильтровали через слой CELITE® и промывали DCM. Органическую фазу отделяли и промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100: 0 до 50:50), получая Инт-16А (0,690 г, 84%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,29 - 8,17 (m, 2H), 8,06 - 7,92 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 2,132 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 262,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

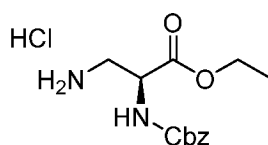
Инт-16В. Этил-3-((трет-бутилсульфинил)амино)-3-(хиноксалин-2-ил)пропаноат. Инт-16В получали с использованием методики, описанной для Инт-15В. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (s, 1H), 8,07-8,14 (m, 1H), 7,99-8,07 (m, 1H), 7,82-7,91 (m, 2H), 6,17 (д, J) = 9,35 Гц, 1H), 4,97-5,14 (m, 1H), 4,05 (quin, J = 6,81 Гц, 2H), 3,10-3,26 (m, 1H), 2,94 (dd, J =

8,80, 15,68 Гц, 1H) 1,10-1,19 (m, 12H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,935 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 350,1 [M+H]⁺.

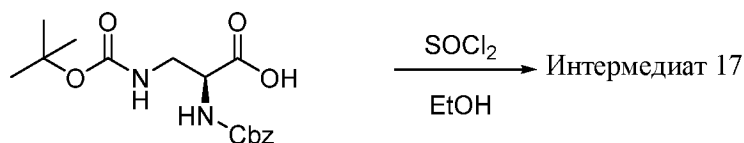
Интермедиат 16. К раствору Инт-16В при комнатной температуре (0,111 г, 0,318 ммоль) в EtOH (1,11 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (0,443 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часов растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в воде и промывали диэтиловым эфиром (3х). Водный слой подщелачивали, используя 10% водн. NaHCO₃ и затем экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая интермедиат 16 (59,3 мг, 76%) в виде рыжевато-коричневого масла, которое в дальнейшем не очищали. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,16 - 8,00 (m, 2H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 4,66 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 1,15 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,983 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 246,2 [M+H]⁺.

Интермедиат 17

Этил-(S)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат, HCl,



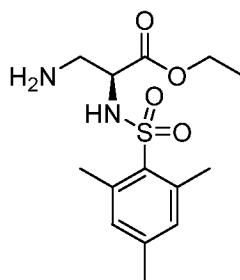
Интермедиат 17



Интермедиат 17. Интермедиат 17 получали с использованием методики, описанной в патенте: WO 2000021932. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ (шир с, 3H), 8,16, 7,88 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,38 (td, J = 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,22 (dd, J = 12,9, 4,4 Гц, 1H), 3,05 (dd, J = 12,8, 9,5 Гц, 1H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,078 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 267 [M+H]⁺.

Интермедиат 18

Этил-(*S*)-3-амино-2-((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)пропаноат

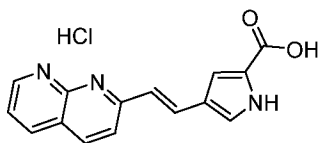


Интермедиат 18

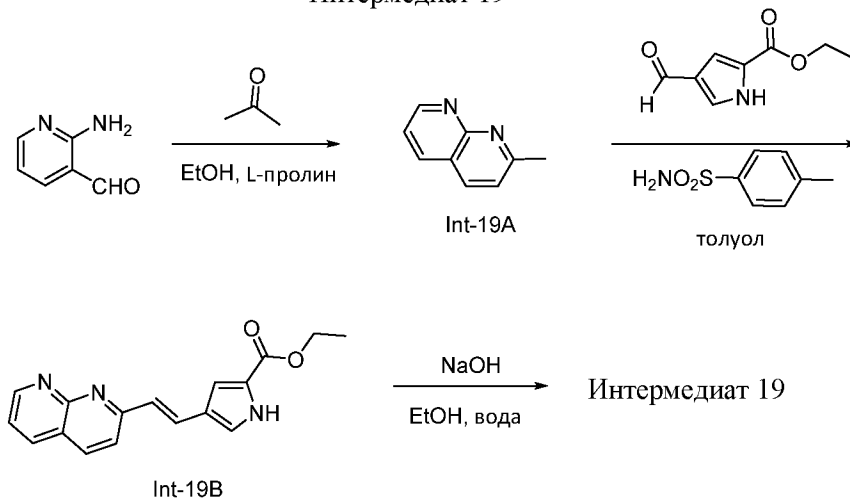
Интермедиат 18 получали с использованием методики, описанной в: Pitts, J. W. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 43, 27. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 6,95 (s, 2H), 5,63 (br. s., 1H), 5,31 (s, 1H), 3,97 - 4,05 (m, 2H), 3,82 (t, $J = 4,68$ Гц, 1H), 2,94 - 3,05 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,14 (t, $J = 7,15$ Гц, 3H). ЖХ/МС (ES): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Интермедиат 19

(*E*)-4-(2-(1,8-Нафтиридин-2-ил)винил)-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота, HCl



Интермедиат 19



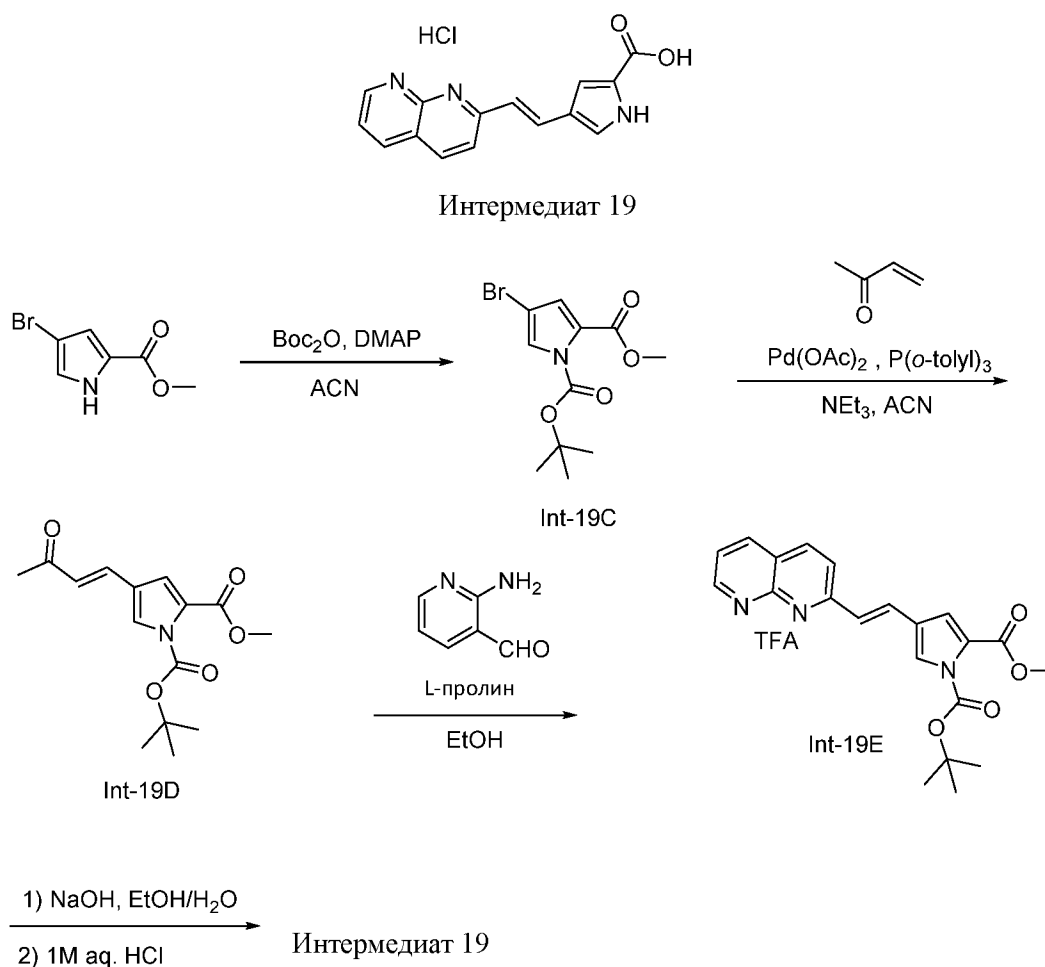
Инт-19А. 2-Метил-1,8-нафтиридин: Инт-19А получали с использованием методики, описанной в патенте: WO 2011150156. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,02 (dd, $J = 4,3, 2,1$ Гц, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,0, 1,9$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Гц, 1H), 7,51 (s,

1H), 2,70 (s, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 0,303 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 145,0 [M+H]⁺.

Инт-19В. Этил-(*E*)-4-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат: Раствор Инт-19А (0,300 г, 2,08 ммоль), коммерчески доступный этил 4-формил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (0,348 г, 2,08 ммоль) и 4-метилбензолсульфонамид (0,356 г, 2,08 ммоль) в толуоле (4,5 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 21 часа. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали фильтрацией, растирали с DCM (2х) и сушили в вакууме с получением Инт-19В (0,519 г, 94%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (br s, 1H), 9,01 (dd, J = 4,3, 2,1 Гц, 1H), 8,41 - 2,28 (m, 2H), 7,82 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 4,27 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 1,973 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 294,0 [M+H]⁺.

Интермедиат 19: 95:5 раствор EtOH/H₂O (421 мл), содержащий Инт-19В (35,0 г, 95,0 ммоль) и NaOH (11,5 г, 286 ммоль), кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры EtOH удаляли в вакууме и остаток подкисляли до pH ~ 2 с помощью 1М водн. HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили под вакуумом с получением интермедиата 19 (14,2 г, 39%) в виде неочищенного оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,31 (br. s., 1H), 9,16 (dd, J = 4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,22 - 8,08 (m, 2H), 7,85 (dd, J = 8,0, 4,7 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 2,6, 1,5 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 1,402 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 266,0 [M+H]⁺.

Альтернативное получение интермедиата 19.



Инт-19С. 1-(Трет-бутил)-2-метил-4-бром-1*H*-пиррол-1,2-дикарбоксилат: Инт-19С получали с использованием методики, описанной в: Desplat, V. *et. al.*, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2010**, 25, 204. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,58 (s, 9H). ЖХ/МС (ES): m/z 249,9 [M-tBu+H]⁺.

Инт-19D. 1-(Трет-бутил)-2-метил-(*E*)-4-(3-оксобут-1-ен-1-ил)-1-*H*-пиррол-1,2-дикарбоксилат: Инт-19D получали с использованием методики, описанной для Инт-1А. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,53 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,60 (s, 9H). Время удерживания ВЭЖХ. Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 3,193 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 294,1 [M+H]⁺.

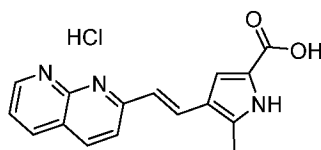
Инт-19Е. 1-(Трет-бутил)-2-метил-(*E*)-4-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1-*H*-пиррол-1,2-дикарбоксилат, ТФА: Раствор Инт-19D (36 мг, 0,123 ммоль), 2-аминоникотинальдегида (19,5 мг, 0,160 ммоль) и L-пролина (4,58 мг, 0,115 ммоль) в EtOH (0,366 мл) перемешивали при 80 °С в течение 19 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель

удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,1 x 100 мм, градиент 10 мин, 15 мин прогона, от 10% до 100% растворителя В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA) с выходом Инт-19Е (11,3 мг, 19%) в виде оранжевого масла. ЖХ/МС (ES): m/z 280,0 [M-Вос+H]⁺.

Интермедиат 19. Раствор Инт-19Е (11,3 мг, 0,023 ммоль) и NaOH (4,58 мг, 0,115 ммоль) в EtOH (0,177 мл) и воду (9,32 мкл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры EtOH удаляли в вакууме и остаток подкисляли до pH ~ 2 с помощью 1М водн. HCl. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили под вакуумом, получая интермедиат 19 (6,9 мг, 100%) в виде неочищенного твердого вещества оранжевого цвета. ЖХ/МС (ES): m/z 266,0 [M+H]⁺.

Интермедиат 20

(*E*)-4-(2-(1,8-Нафтиридин-2-ил)винил)-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота, HCl

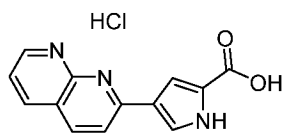


Интермедиат 20

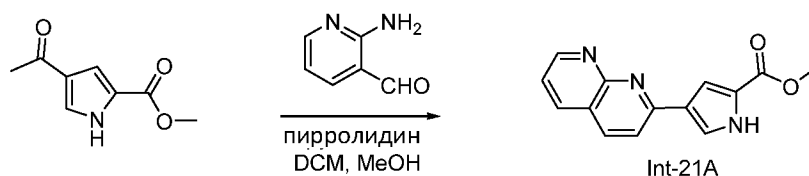
Интермедиат 20 получали с использованием методики, описанной для интермедиата 19, исходя из этил-4-формил-5-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата, который получали в соответствии с методикой, описанной в патенте: WO 2 005026149. ЖХ/МС (ES): m/z 280,1 [M+H]⁺.

Интермедиат 21

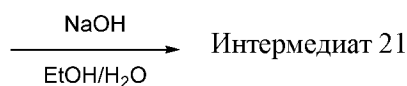
4-(1,8-Нафтиридин-2-ил)-1-*H*-пиррол-2-карбоновая кислота, HCl



Интермедиат 21



Int-21A



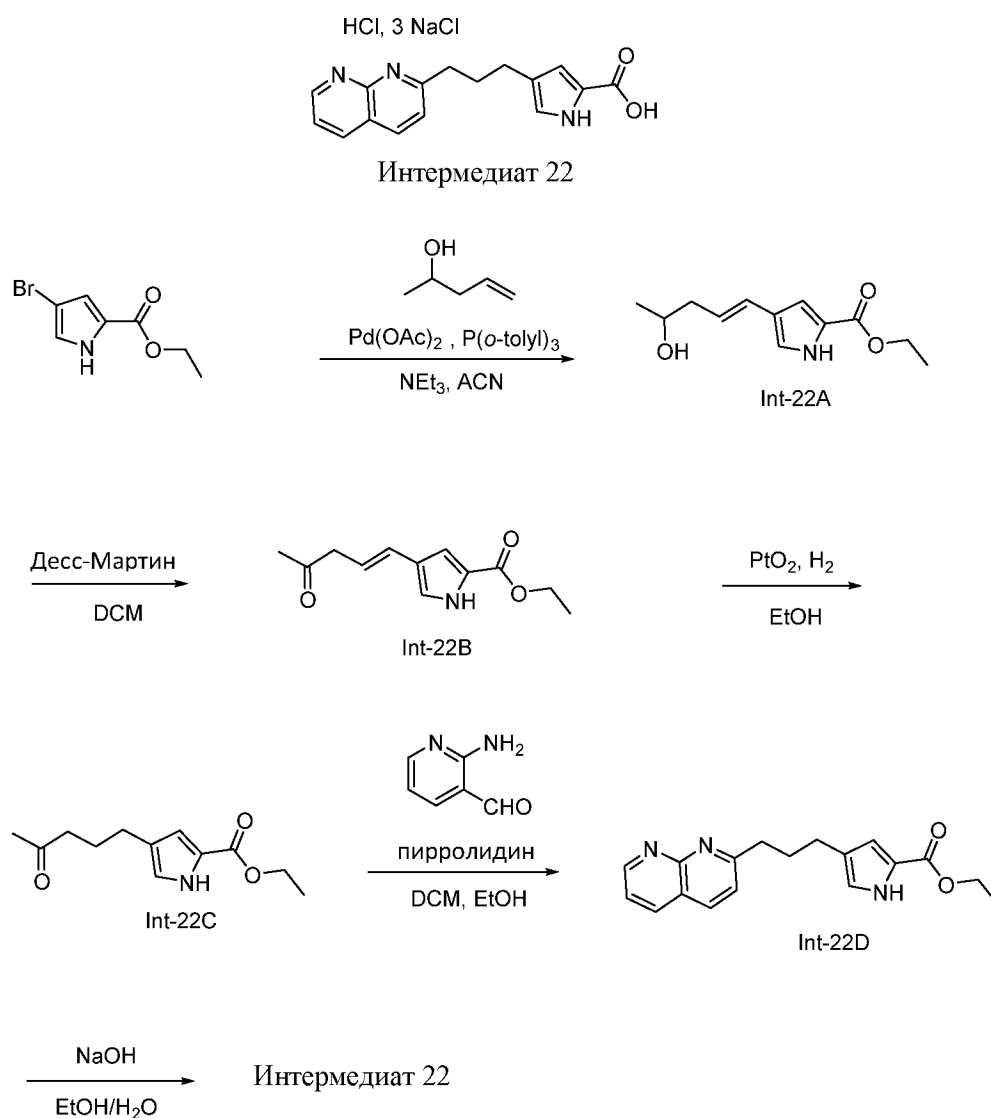
Интермедиат 21

Инт-21А. Метил-4-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат: К раствору метил-4-ацетил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (0,342 г, 2,05 ммоль) при комнатной температуре и пирролидина (0,372 мл, 4,50 ммоль) в DCM (1,71 мл) и MeOH (5,12 мл) добавляли 2-амино-никотинальдегид (0,250 г, 2,05 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч осадок собирали фильтрованием, растирали с MeOH и сушили в вакууме, получая Инт-21А (0,345 г, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,37 (br. s., 1H), 9,00 (дд, *J* = 4,3, 2,1 Гц, 1H), 8,44 - 8,30 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 1,515 мин; ЖХ/МС (ES): *m/z* 254,1 [M+H]⁺.

Интермедиат 21. Интермедиат 21 получали с использованием методики, описанной для интермедиата 19. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,62 (br. s., 1H), 9,17 (dd, *J* = 5,0, 1,7 Гц, 1H), 8,91-8,81 (m, 1H), 8,72 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,23-8,13 (m, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,1, 5,1 Гц, 1H), 7,66 (t, *J* = 1,9 Гц, 1H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 1,205 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 240,1 [M+H]⁺.

Интермедиат 22

4-(3-(1,8-Нафтиридин-2-ил) пропил)-1*H*-пиррол-2-карбоновая кислота, HCl, 3 NaCl



Инт-22. Этил-(*E*)-4-(4-гидропент-1-ен-1-ил)-1-*H*-пиррол-2-карбоксилат: Инт-22А получали с использованием методики, описанной для Инт-1А. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,99 (br. s., 1H), 6,99 (s, 1H), 6,91–6,87 (m, 1H), 6,34 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,01 - 5,90 (m, 1H), 4,36 - 4,28 (m, 2H), 3,89 (dd, *J* = 12,2, 6,2 Гц, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,41 - 1,32 (m, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,568 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 224,2 [M+H]⁺.

Инт-22В. Этил-(*E*)-4-(4-оксопент-1-ен-1-ил)-1-*H*-пиррол-2-карбоксилат: Десс-Мартин периодинан (0,456 г, 1,08 ммоль) добавляли к раствору Инт-22 А (0,200 г, 0,896 ммоль) в DCM (8,37 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали через слой

CELITE®. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, гексаны: EtOAc, от 100:0 до 70:30), получая Инт-22В (106 мг, 53%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,93, 6,90 (br. s., 1H) - 6,88 (m, 1H), 6,81 (dd, *J* = 2,8, 1,7 Гц, 1H), 6,23 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 5,92 (dt, *J* = 15,7, 7,2 Гц, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,16 (d, *J* = 7,2 Гц, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,703 мин.; 1,733 мин ЖХ/МС (ES): *m/z* 222,2 [M+H]⁺.

Инт-22С. Этил-4-(4-оксопент-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат: К раствору Инт-22В (95 мг, 0,185 ммоль) в этаноле (6,33 мл) добавляли BOM₂ (22 мг, 0,095 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Н₂ (1 атм, баллон) в течение 2 ч и затем фильтровали через слой CELITE®. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением Инт-22С (82 мг, 77%) в виде желтого масла, которое дополнительно не очищали. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (br. s., 1H), 6,79 - 6,68 (m, 2H), 4,31 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 2,47 (dt, *J* = 17,5, 7,5). Гц, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,86 (quin, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,788 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 224,2 [M+H]⁺.

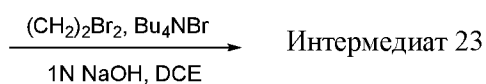
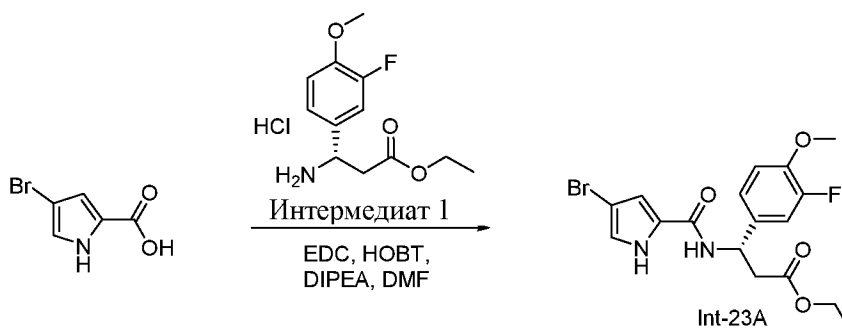
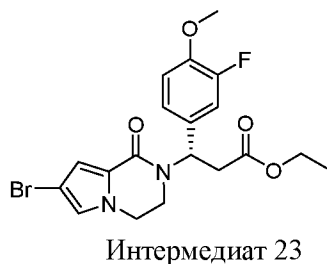
Инт-22D. Этил-4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат: К раствору Инт-22С (82 мг, 0,367 ммоль) и пирролидина (36 мкл, 0,441 ммоль) в DCM (0,307 мл) и EtOH (0,921 мл) добавляли 2-аминоникотинальдегид (45 мг, 0,367 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 ч растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM:EtOAc, от 100:0 до 25:75) с получением Инт-22D (61,2 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,10 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Гц, 1H), 8,88 (br. s., 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,0, 1,9 Гц, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Гц, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,18 - 3,00 (m, 2H), 2,61 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 2,20 (quin, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,35 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,140 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 310,3 [M+H]⁺.

Интермедиат 22: 95:5 раствор EtOH/H₂O (1,58 мл), содержащий Инт-22D (61,2 мг, 0,198 ммоль) и NaOH (23,7 мг, 0,593 ммоль), кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры EtOH концентрировали в вакууме и остаток подкисляли до pH ~ 2 с помощью 1М водн. HCl. Смесь повторно концентрировали и остаток сушили в вакууме, получая Инт-22 (98 мг, 100%) в виде неочищенного оранжевого твердого вещества, которое дополнительно не очищали. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (br. s., 1H), 9,25 (br. s., 1H), 8,88 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,82 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (d, *J*

= 5,8 Гц, 2H), 6,79 (br. s., 1H), 6,59 (br. s., 1H), 3,14 (br. s., 2H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,09 (br. s., 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,703 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 282,2 $[M+H]^+$.

Интермедиат 23

Этил-(*S*)-3-(7-бром-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат



Инт-23А.

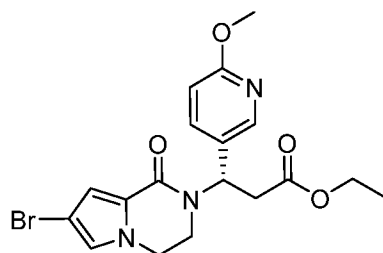
Этил-(*S*)-3-(4-бром-1*H*-пиррол-2-карбоксамидо)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: К раствору коммерчески доступной 4-бром-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,26 ммоль) и интермедиата 1 (1,46 г, 5,26 ммоль) в DMF (26,3 мл) добавляли EDC (2,02 г, 10,5 ммоль), HOBT (1,61 г, 10,5 ммоль) и DIPEA (2,02 мл, 11,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические фазы промывали насыщ. NH_4Cl , водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc, от 100:0 до 0:100) с получением Инт-23А (1,99 г, 91%) в виде белого клейкого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,35, 7,24 (д, (br. s., 1H). J = 8,3 Гц, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 2H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 2,6, 1,5 Гц,

1H), 5,46 (dt, $J = 8,5, 5,4$ Гц, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 2,386 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 413,1, 415,1 $[M+H]^+$.

Интермедиат 23: смесь Инт-23А (1,99 г, 4,82 ммоль), NBu_4Br (1,55 г, 4,82 ммоль), 1,2-дибромэтана (2,08 мл, 24,1 ммоль) и 1 н. водн. NaOH (14,5 мл, 14,5 ммоль) в дихлорэтано (14,7 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали насыщ. NH_4Cl и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан/EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением интермедиата 23 (0,818 г, 39 %) в виде белого липкого полутвердого вещества. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,27 (dd, $J = 9,1, 6,9$ Гц, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 2H), 4,03 (ddd, $J = 12,2, 7,6, 4,1$ Гц, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 4H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 2,465 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 439,1, 441,1 $[M+H]^+$.

Интермедиат 24

Этил-(*S*)-3-(7-бром-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат



Интермедиат 24

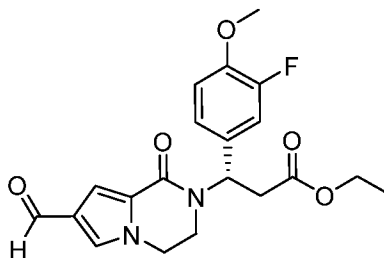
Интермедиат 24 получали с использованием методики, описанной для интермедиата 23.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8,12 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,23 (dd, $J = 9,2, 7,0$ Гц, 1H), 4,13 (dd, $J = 7,2, 1,7$ Гц, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 4H), 3,61 (ddd, $J = 12,4, 7,8, 4,3$ Гц,

1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 2H).), 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,955 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 422,22, 424,1 $[M+H]^+$.

Интермедиат 25

Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(7-формил-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат

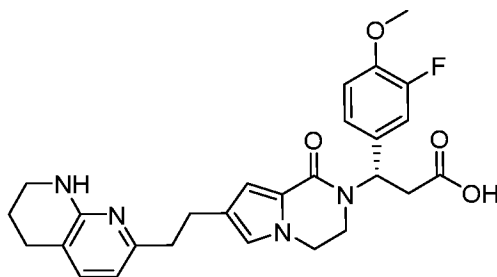


Интермедиат 25

Интермедиат 25 получали, используя методику, описанную для интермедиата 23, исходя из 4-формил-1*H*-пиррол-2-карбоновой кислоты, которую получали в соответствии с патентом: WO 2009148004. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,81 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 6,36 - 6,18 (m., 1H), 4,24 - 4,09 (m, 3H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 - 3,57 (m, 1H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,808 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 389,3 $[M+H]^+$.

Пример 1

(*S*)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота

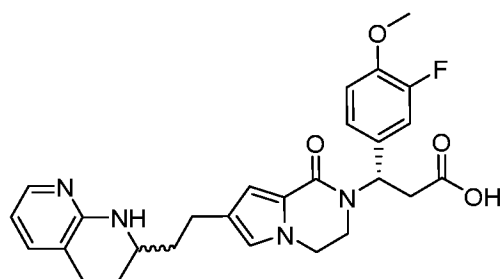


Пример 1

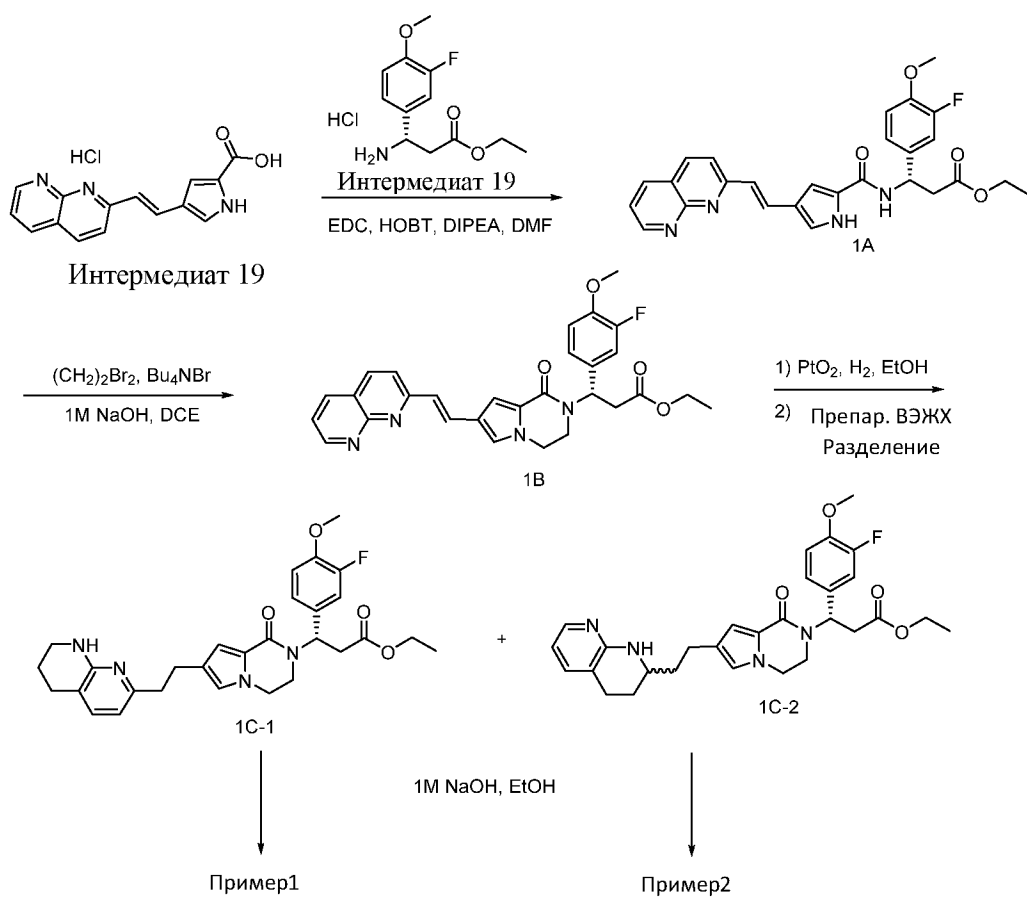
и

Пример 2

(3*S*)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



Пример 2



1А. Этил-(*S,E*)-3-(4-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1*H*-пиррол-2-карбоксамидо)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: К раствору интермедиата 19 (13,9 г, 37,0 ммоль) и интермедиата 1 (10,3 г, 37,0 ммоль) в DMFA (185 мл) добавляли EDC (14,2 г, 73,9 ммоль), НОВТ (11,3 г, 73,9 ммоль) и DIPEA (20,5 мл, 118 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь разбавляли водой (200 мл). Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме, получая 1А (20,0 г, 100%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br. s., 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Гц, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,40 - 8,32 (m, 2H), 7,87 - 7,76 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Гц, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 16,2 Гц, 1H), 5,46 - 5,33 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,83 - 3,78 (m, 3H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,440 мкм; ЖХ/МС (ES): *m/z* 489,0 [M+H]⁺.

1В. Этил-(*S,E*)-3-(7-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: Смесь 1А (12,6 г, 23,2 ммоль), NВu₄Br (7,48 г, 23,2 ммоль), 1,2-дибромэтана (10,0 мл, 116 ммоль) и 1н водн. NaOH (69,6 мл, 69,6 ммоль) в дихлорэтана (70,8 мл) перемешивали при 50 °С в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл). Липкий коричневый осадок собирали фильтрацией и промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM: MeOH, от 100:0 до 93:7) с получением 1В (2,16 г, 18,1 %) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,07 (dd, *J* = 4,3, 2,1 Гц, 1H), 8,19 - 8,05 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 6,39 - 6,24 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 3H), 3,99 (ddd, *J* = 12,2, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,31 (ddd, *J* = 12,4, 7,7, 4,1 Гц, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,475 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 515,1 [M+H]⁺.

1С-1. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат:

К раствору 1В (95 мг, 0,185 ммоль) в EtOH (5,0 мл) добавляли PtO₂ (8,4 мг, 0,037 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм, баллон) в течение 24 часов. Добавляли дополнительное количество PtO₂ (8,39 мг, 0,037 ммоль) и гидрирование продолжали в течение дополнительных 24 часов. Суспензию фильтровали через слой CELITE®, и слой тщательно промывали EtOH. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge C 18, 19 × 200 мм, частицы размером 5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: от 38 до 68% В в течение 25 минут, затем 5-минутная задержка при 68% В; поток: 20 мл/мин), с получением 1С-1 (33 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 7,16 - 7,02 (m, 3H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,79 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,32 - 6,27 (m, 1H), 4,12 (кд, J = 7,1, 1,0 Гц, 2H), 3,97 (dd, J = 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 4H), 3,53 (ddd, J = 12,3, 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,24 (ddd, J = 12,2, 7,7, 4,3 Гц, 1H), 3,03 - 2,91 (m, 2H), 2,88 - 2,79 (m, 4H), 2,71 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 1,92 (quin, J = 6,0 Гц, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,285 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 521,2 [M+H]⁺.

1С-2. Этил-(3*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат:

Восстановление 1В и последующая очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, описанной для 1С-1, дает 1С-2 (4,5 мг, 4,5%) в виде светло-желтого твердого вещества в виде смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,95 - 6,89 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,50 (dd, J = 7,2, 5,2 Гц, 1H), 6,30 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,12 (кв., J = 7,2 Гц, 2H), 3,99 (dd, J = 6,9, 5,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,45 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 3,26 (ddd, J = 12,4, 7,7, 4,1 Гц, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 2H), 2,01 - 1,94 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,340 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 521,2 [M+H]⁺.

Пример 1. К раствору 1С-1 при комнатной температуре (11,1 мг, 0,021 ммоль) в EtOH (0,388 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (64 мкл, 0,064 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа реакционную смесь концентрировали в вакууме и подкисляли до pH ~ 2 с помощью 1М водн. HCl. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge C 18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

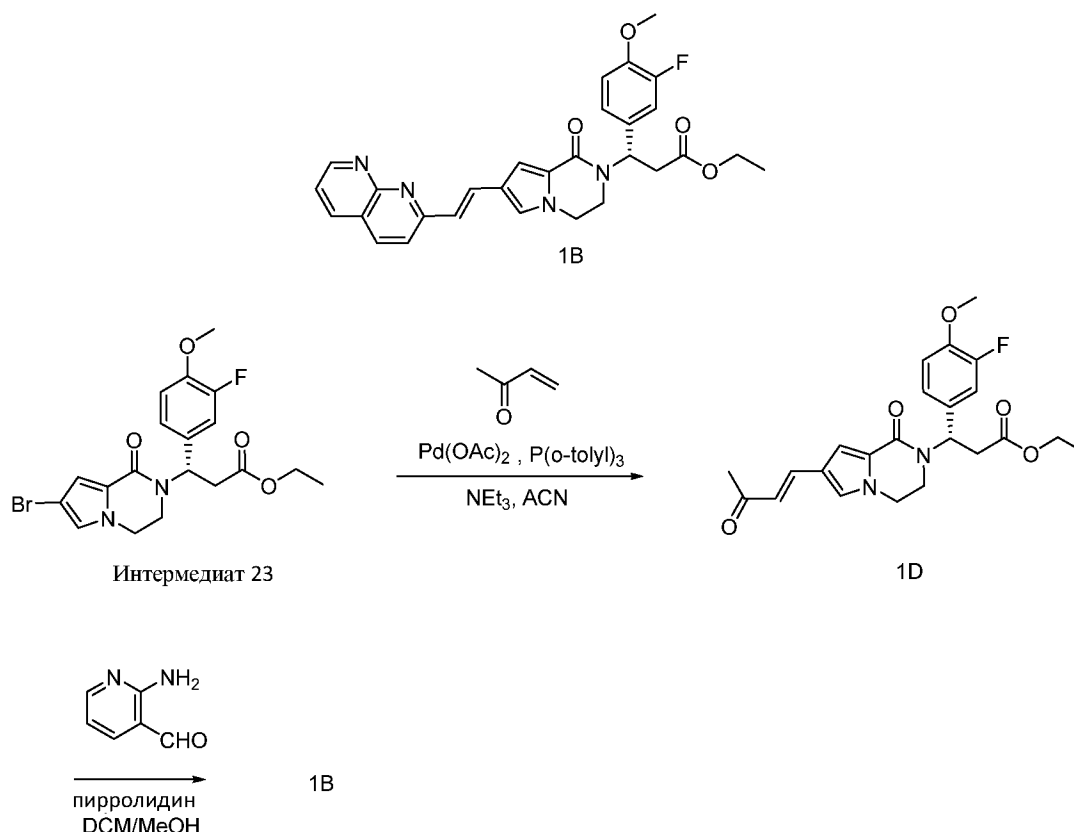
подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:H₂O с 0,1% TFA; градиент: от 10 до 50% В в течение 20 минут, затем 5-минутная задержка при 100% В; поток: 20 мл/мин.) с получением Примера 1 (5,5 мг, 52%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,39 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,26 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,01 (td, J = 8,3, 4,0 Гц, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67 (ddd, J = 12,9, 6,9, 4,1 Гц, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,93 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,86 - 2,79 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 4H), 1,88 (quin, J = 6,0 Гц, 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,087 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 493,1 [M+H]⁺

Пример 2: Пример 2 получали в виде смеси диастереомеров с использованием методики, описанной в примере 1. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,66 (br. s., 1H), 7,36 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 2H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 6,26 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,51 - 3,39 (m, 1H), 3,27 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 2H), 2,82 - 2,67 (m, 2H), 2,58 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,88 - 1,80 (m, 1H), 1,75 (dt, J = 14,2, 7,2 Гц, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 1H). ЖХ/МС (ES): m/z 493,1 [M+H]⁺.

Альтернативное получение 1В (1)

1В

Этил-(*S,E*)-3-(7-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат



1D. Этил-(*S,E*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(3-оксобут-1-ен-1-ил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: 1D получали с использованием методики, описанной для Инт-1А. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,48 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,30 (dd, *J* = 9,1, 6,9 Гц, 1H), 4,19 - 4,04 (m, 3H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 1H), 3,31 (td, *J* = 8,2, 3,7 Гц, 1H), 3,07 - 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,878 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 429,1 [M+H]⁺.

1B. К раствору 1D (29,8 мг, 0,070 ммоль) и пирролидина (1,44 мкл, 0,017 ммоль) в DCM (0,070 мл) и MeOH (0,209 мл) добавляли 2-аминоникотинальдегид (8,49 мг, 0,070 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 17 часов растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex ® Luna AXIA 5 × 21,2 × 100 мм, градиент 15 минут, 10 минут прогон, растворитель от 20% до 100% В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA) с получением 8,4 мг соли TFA 1B. Данный материал растворяли в метаноле (0,200 мл) и добавляли 40 мг смолы Dianion WA21J. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч

смола удаляли фильтрованием и хорошо промывали с MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая 1B (7,0 мг, 20%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,08, (br. s., 1H), 8,16 - 8,06 (m, 2H), 7,92 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,0, 4,1$ Гц, 1H), 7,26 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 3H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 3H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 (dd, $J = 7,4, 4,1$ Гц, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,582 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 515,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Альтернативное получение 1B (2)

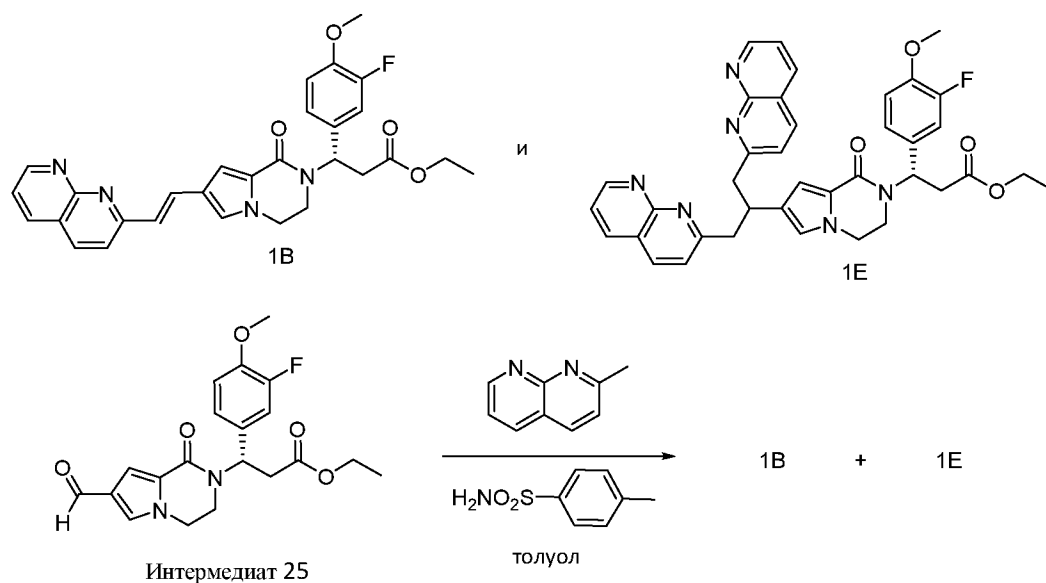
1B

Этил-(*S,E*)-3-(7-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат

и

1E

Этил-(*S*)-3-(7-(1,3-ди(1,8-нафтиридин-2-ил)пропан-2-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат



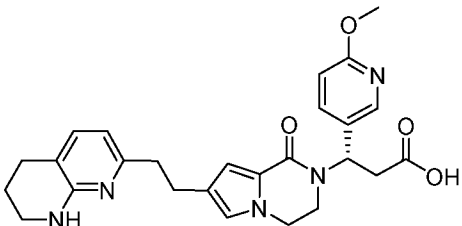
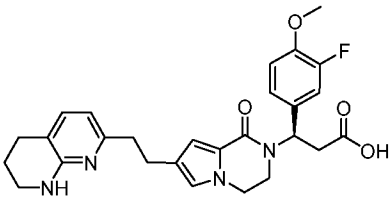
1В и 1Е: Раствор 2-метил-1,8-нафтиридина (0,037 г, 0,257 ммоль), интермедиата 25 (0,100 г, 0,257 ммоль) и 4-метилбензолсульфонамида (0,044 г, 0,257 ммоль) в толуоле (0,555 мл) перемешивали при 110 °С в течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5 × 21,2 × 100 мм, градиент 10 минут, прогон 15 минут, растворитель от 10% до 100% В = 90% MeOH -10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% MeOH (9% H₂O-0,1% TFA), чтобы получить соли TFA с 1В и 1Е, соответственно. Данные соли по отдельности растворяли в MeOH (1000 мл) и добавляли 250 мг смолы Dianion WA21J. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смолу удаляли фильтрованием и хорошо промывали с MeOH. Фильтраты концентрировали в вакууме, получая 1В (25,8 мг, 20%) в виде оранжево-коричневого масла и 1Е (32,5 мг, 19%) в виде коричневого масла, соответственно.

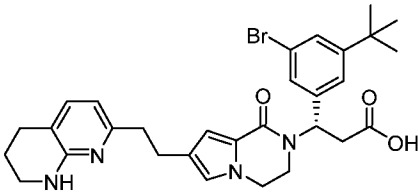
1В: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,06 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Гц, 1H), 8,16 - 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 4,1 Гц, 1H), 7,25 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 3H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,32 (dd, *J* = 8,8, 7,2 Гц, 1H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 3,05 - 2,92 (m, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,430 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 515,1 [M+H]⁺

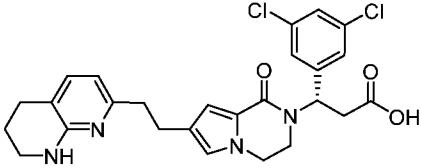
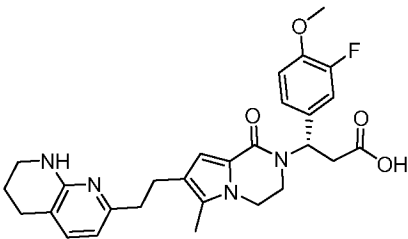
1Е: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,04 (dd, *J* = 4,1, 1,9 Гц, 1H), 8,07 (dt, *J* = 8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,48 - 7,31 (m, 4H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,52 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,23 (dd, *J* = 8,7, 7,3 Гц, 1H), 4,26 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 3,92 - 3,79 (m, 4H), 3,77 - 3,68 (m, 1H), 3,48 - 3,33 (m, 5H), 3,20 - 3,08 (m, 1H), 3,02 - 2,81 (m, 3H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,430 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 659,2 [M+H]⁺.

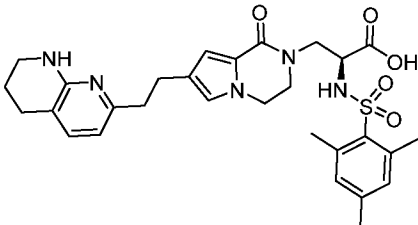
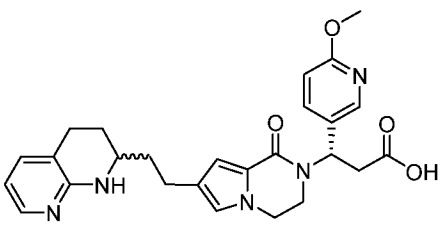
Примеры в следующей таблице (таблица 2) получали аналогично примеру 1. ¹H ЯМР измеряли при 500 МГц, DMSO-d₆, если не указано иное.

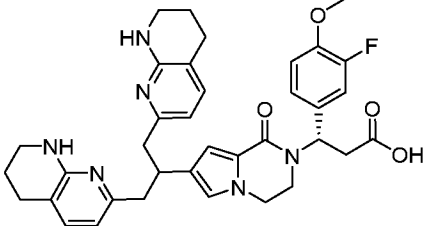
Таблица 2

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
3	 (<i>S</i>)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,93 - 12,05 (m, 1H), 8,19 - 8,08 (m, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 6,02 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,54 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 3H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 2,97 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 2,66 (d, <i>J</i> = 4,2 Гц, 4H), 2,60 (t, <i>J</i> = 6,3 Гц, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 476,3 [M+H] ⁺ .
4	 (<i>R</i>)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,24 - 7,07 (m, 3H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,32 - 6,21 (m, 2H), 6,03 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> = 19,5, 13,7 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 1H), 3,23 (шир. s, 2H), 3,16 (d, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 15,3, 7,6 Гц, 1H), 2,89 (dd, <i>J</i> = 15,1, 8,1 Гц, 1H), 2,66 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц,

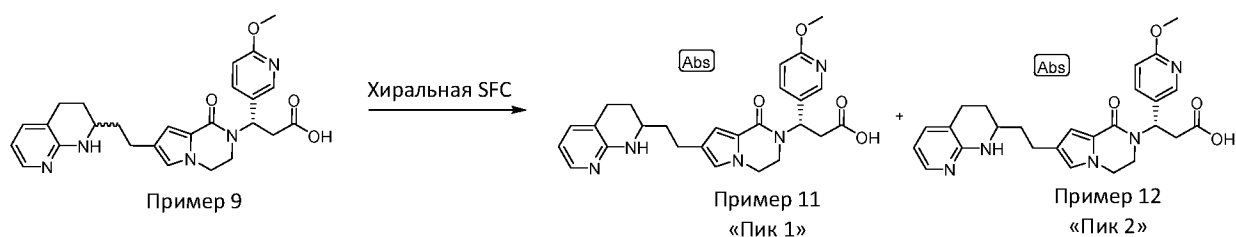
Пример №	Структура и название	Аналитические данные
		4H), 2,60 (t, $J = 6,1$ Гц, 2H), 1,79 - 1,70 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 493,1 $[M+H]^+$
5	 (<i>S</i>)-3-(3-Бром-5-(трет-бутил)фенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин)-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,53 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,98 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,35 (br. s., 1H), 3,42 (br. s., 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 15,6, 7,9$ Гц, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 1,76 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 1,20 (s, 9H). ЖХ/МС (ES): m/z 579,2 $[M+H]^+$.

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
6	 (<i>S</i>)-3-(3,5-Дихлорфенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,54 (s, 1H), 7,45 (br. s., 1H), 7,39 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,58 - 6,49 (m, 2H.), 5,97 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,99 (br. s., 2H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 3,36 (br. s., 1H), 3,32 - 3,24 (m, 1H.), 3,20 - 3,12 (m, 1H), 3,00 (dd, <i>J</i> = 16,0, 8,1 Гц, 1H), 2,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 4H), 1,80 (br. s., 2H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 513,0 [M+H] ⁺ .
7	 (<i>S</i>)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(6-метил-1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,51 (br. s., 1H), 7,23 - 7,04 (m, 4H), 6,58 (d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,02 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 1H), 3,85 (br. s., 2H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (br. s., 1H), 3,13 (br. s., 1H), 3,06 (dd, <i>J</i> = 15,1, 7,6 Гц, 1H), 2,91 (dd, <i>J</i> = 15,3, 8,2 Гц, 1H), 2,78 (д, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (br. s., 2H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 507.1 [M+H] ⁺ .

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
8	 (<i>S</i>)-3-(1-Оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-2-((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,40, 6,85 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), (br. s., 1H), 6,55 - 6,41 (m, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 3,85 (br. s., 2H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,34 (br. s., 2H), 2,98 (s, 2H), 2,81 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,74 (d, <i>J</i> = 7,7 Гц, 2H), 2,67 (br. s., 3H), 2,48 (s, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,78 (br. s., 2H), ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 566,5 [M+H] ⁺ .
9	 (3<i>S</i>)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,14 (d, <i>J</i> = 2,42 Гц, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 1,65, 4,95 Гц, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> = 2,42, 8,58 Гц, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 6,16 Гц, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 2H), 6,54 (d, <i>J</i> = 1,54 Гц, 1H), 6,39 (dd, <i>J</i> = 4,84, 7,04 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,02 (t, <i>J</i> = 7,92 Гц, 1H), 3,89 - 4,05 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 - 3,66 (m, 1H), 3,18 - 3,25 (m, 3H), 3,04 (dd, <i>J</i> = 7,48, 14,75 Гц, 1H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,61 - 2,69 (m, 2H), 1,83 - 1,91 (m, 2H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,42 - 1,54 (m,

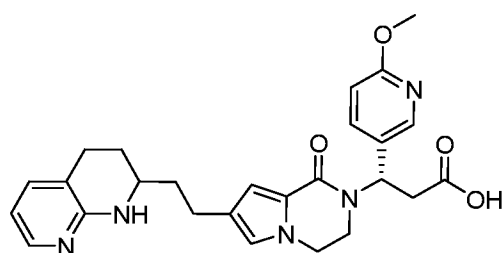
Пример №	Структура и название	Аналитические данные
		¹ H). ЖХ/МС (ES): m/z 476,3 [M+H] ⁺ .
10	 (S)-3-(7-(1,3-бис(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропан-2-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,18 - 7,08 (m, 3H), 6,95 (br. s., J = 7,0 Гц, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,23 (br. s., 1H), 6,17 (br. s., J = 7,3 Гц, 2H), 6,00 (br t, J = 7,8 Гц, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,32 (m, 1H), 3,21 (br. s., 4H), 3,16 - 3,09 (m, 1H), 3,02 (br d, J = 15,4, 7,8 Гц, 1H), 2,87. (br d, J = 15,1, 7,8 Гц, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,58 - 2,54 (m, 4H), 1,77 - 1,65 (m, 4H) ЖХ/МС (ES): m/z 639,0 [M+H] ⁺ .

Разделение диастереомеров Примера 9.



Пример 11, Пик 1

(3*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота

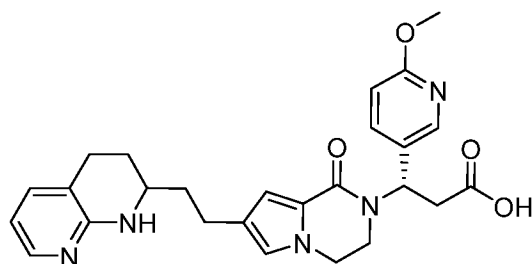


Пример 11, Пик 1

Пример 11. Хиральное разделение примера 9 с помощью SFC (Dionex Ultimate 3000; колонка: Chiralpak ID 21 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония в (50% MeOH, 50% ацетонитрил); условия потока: 20 мл/мин.; длина волны детектора: 220 нм; детали впрыскивания: 600 мкл 40 мг/мл в MeOH) дало пример 11 в виде белого твердого вещества в виде единичного диастереомера. Пик 1, более быстрый элюирующий пик. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 2,20$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,53, 8,69$ Гц, 1H), 7,63 (br. s., 1H), 7,43 (d, $J = 7,04$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,58$ Гц, 1H), 6,68 - 6,75 (m, 2H), 6,61 (t, $J = 6,16$ Гц, 1H), 6,24 (t, $J = 8,03$ Гц, 1H), 4,04 - 4,14 (m, 1H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67 - 3,77 (m, 1H), 3,44 - 3,53 (m, 1H), 2,71 - 2,99 (m, 4H), 2,61 (t, $J = 7,70$ Гц, 2H), 1,97 - 2,05 (m, 1H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,57 - 1,68 (m, 1H). ЖХ/МС (ES): m/z 476,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 12, Пик 2

(3*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



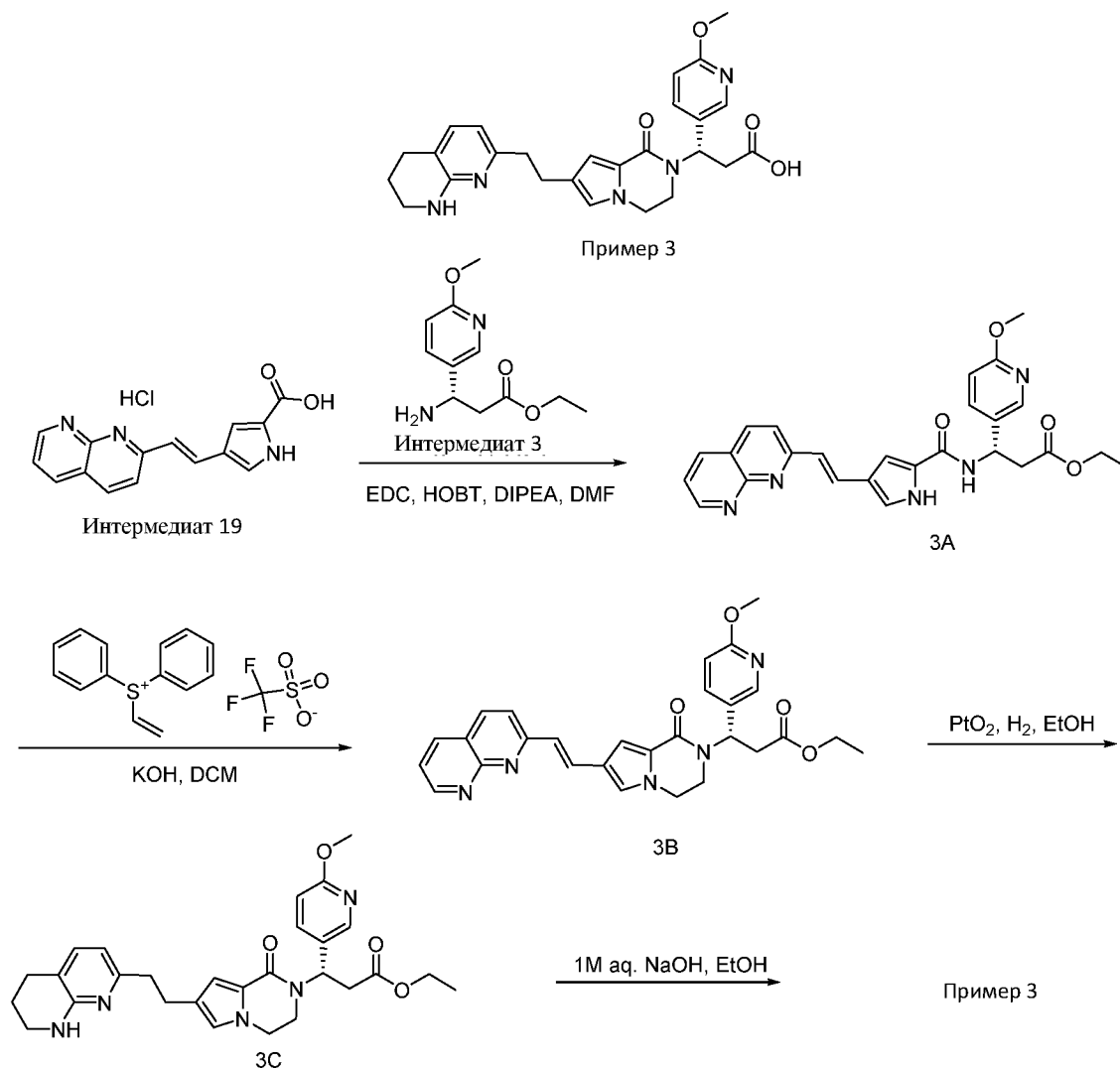
| Пример 12, Пик 2

Пример 12. Хиральное разделение примера 9 с помощью SFC (Dionex Ultimate 3000; колонка: Chiralpak ID 21 x 250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: 10 mM ацетат аммония в (50% MeOH, 50% ацетонитрил); условия потока: 20 мл/мин. Длина волны детектора: 220 нм; Детали впрыскивания: 600 мкл 40 мг/мл в MeOH) дало пример 12 в виде белого твердого вещества в виде отдельного диастереомера. Пик 2, нижний пик элюирования. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 2,42$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,53, 8,69$ Гц, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 7,26$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,58$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 4,84$ Гц, 2H), 6,58 (br. s., 1H), 6,25 (t, $J = 7,92$ Гц, 1H), 4,04 - 4,15 (m, 1H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67 - 3,77 (m, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 1H), 3,33 - 3,38 (m, 1H), 2,87 - 2,97 (m, 2H), 2,71 - 2,83 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 7,70$ Гц, 2H), 1,83 - 1,89 (m, 2H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H). ЖХ/МС (ES): m/z 476,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Альтернативное получение Примера 3.

Пример 3

(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



3A. Этил-(*S,E*)-3-(4-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1*H*-пиррол-2-карбоксамидо)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат. 3A получали с использованием методики, описанной для 1A. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br. s., 1H), 9,00 (dd, *J* = 4,3, 2,1 Гц, 1H), 8,56 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,90 - 7,72 (m, 3H), 7,51 (dd, *J* = 8,1, 4,3 Гц, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 16,2 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 5,48 - 5,32 (m, 1H), 4,04 (q, *J* = 7,0 Гц), 2H), 3,83 (s, 3H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,332 мкм; ЖХ/МС (ES): *m/z* 472,7 [M+H]⁺.

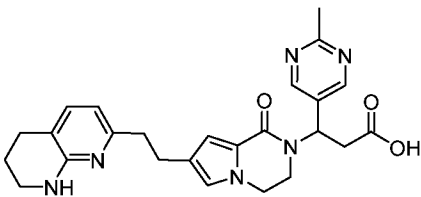
3В. Этил-(*S,E*)-3-(7-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат. К раствору 3А (0,250 г, 0,530 ммоль) при 0 °С в DCM (35,3 мл) добавляли КОН (0,074 г, 1,33 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут по каплям добавляли раствор трифлата дифенилсульфония (0,231 г, 0,636 ммоль) в DCM (8,83 мл) и перемешивание продолжали при 0 °С в течение 10 минут. Удаляли ледяную баню и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE®, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Luna-AXIA C18 21,5 x 250 мм, 5 мкм, 25 мин градиент, 31 мин прогон, от 15% до 100% растворителя В = 90% MeOH-10% H₂O-10 mM NH₄OAc, растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-10 mM NH₄OAc) с получением 3В (0,168 г, 64 %) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,98 (dd, *J* = 4,4, 1,9 Гц, 1H), 8,34 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,1 Гц, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,0, 4,4 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,15 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,25 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,75 (ddd, *J* = 12,9, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,438 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 498,4 [M+H]⁺.

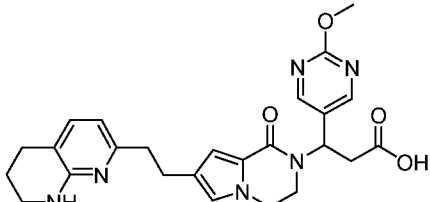
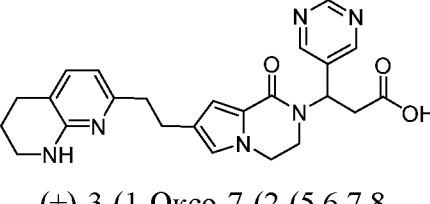
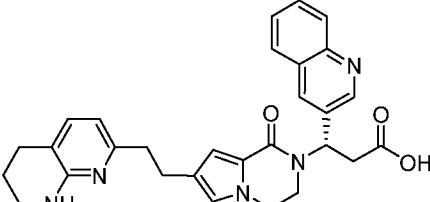
3С. Этил-(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат, 2 TFA. К раствору 3 В (30 мг, 0,060 ммоль) в EtOH (1,10 мл) добавляли PtO₂ (2,7 мг, 0,012 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм, баллон) в течение 5 часов. Суспензию фильтровали через слой целита, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna 5u AXIA C18 21,2 x 100 мм, 10 мин градиент, 12 мин пробег, от 10% до 100 % растворителя В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA) с получением 3С (36,6 мг, 83 %) в виде желтого масла, ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,59 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,20 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,17 - 4,02 (m, 3H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,33 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,86 (d, *J* = 7,4 Гц, 2H), 2,80 (t, *J* = 6,2 Гц, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,26 - 1,11 (m, 3H). ЖХ/МС (ES): *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

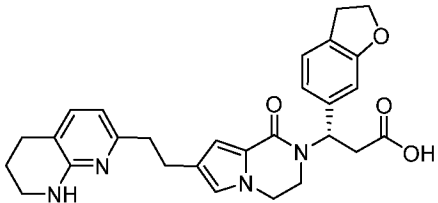
Пример 3: Пример 3 получали с использованием методики, описанной в примере 1. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,18 (шир., 1H), 8,14 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,49 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,30 - 6,24 (m, 2H), 6,02 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 3H), 3,07 (dd, $J = 15,5, 7,8$ Гц, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,72 - 2,66 (м., 2H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,245 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 476,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

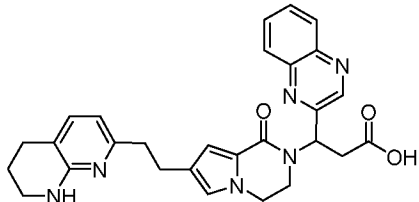
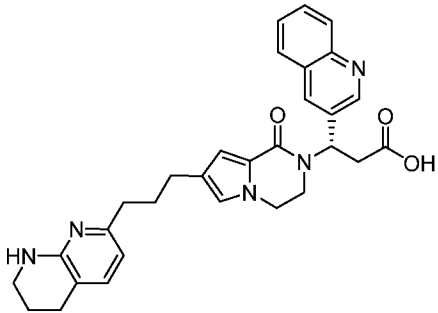
Примеры в следующей таблице (Таблица 3) получали аналогично альтернативному получению Примера 3. ^1H ЯМР измеряли при 500 МГц, DMSO-d_6 , если не указано иное.

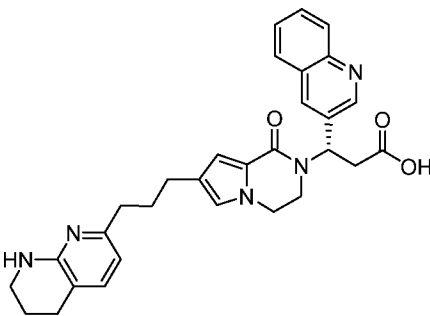
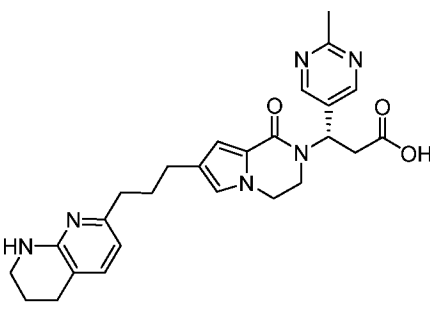
Таблица 3

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
13	 (±)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)пропановая кислота	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 2H), 7,01 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,31 (br. s., 1H), 6,27 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 5,93 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,07 - 3,92 (m, 2H), 3,73 - 3,56 (m, 1H), 3,23 (br. s., 3H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,99 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 2,71 - 2,62 (m, 4H), 2,61 - 2,57 (m, 5H), 1,79 - 1,67 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 461,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
14	 (±)-3-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,60 (s, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 5,92 (t, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 4,09 - 3,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,74 - 3,61 (m, 1H), 3,24 (br. s., 3H), 3,08 (br. s., 1H), 2,97 (br. s., 1H), 2,76 - 2,64 (m, 4H), 2,61 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 477,1 [M+H] ⁺ .
15	 (±)-3-(1-Оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-3-(пиримидин-5-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 5,96-5,86 (m, 1H), 4,00 (d, <i>J</i> = 15,3 Гц, 2H), 3,69 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 3,39 (шир. s, 1H), 3,22 (br. s., 2H), 2,97 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,65 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 4H), 2,59 (t, <i>J</i> = 6,1 Гц, 2H), 1,74 (d, <i>J</i> = 5,5 Гц, 2H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 447,1 [M+H] ⁺ .
16	 (<i>S</i>)-3-(1-Оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-3-(хинолин-2-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,28 (br. s., 1H), 7,94 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,71 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,29 - 6,15 (m, 2H), 3,95 (d, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 3,88 (d, <i>J</i> = 5,8 Гц, 1H), 3,60 (br. s., 1H), 3,29 - 3,12 (m, 4H), 2,94 (dd, <i>J</i> = 15,6, 7,6 Гц, 1H), 2,61

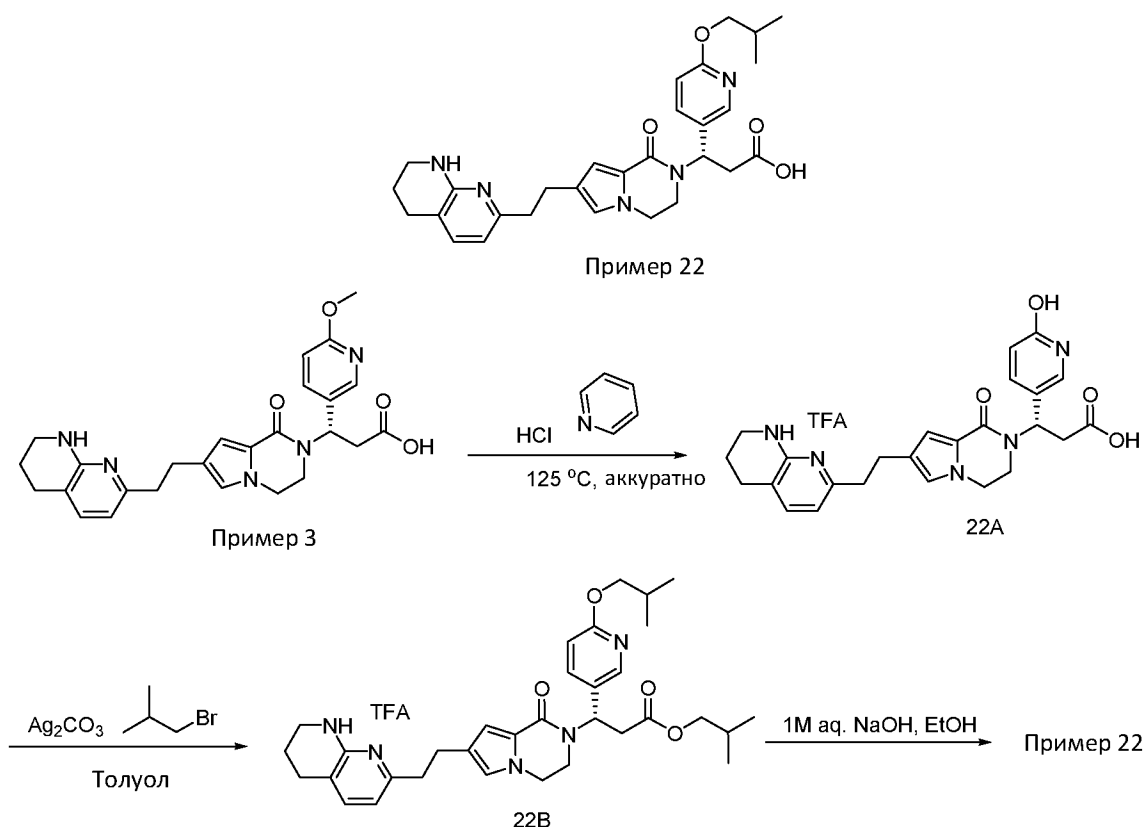
Пример №	Структура и название	Аналитические данные
	а]пиразин-2(1 <i>H</i>)-ил)-3-(хинолин-3-ил)пропановая кислота	(d, $J = 5,2$ Гц, 4H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 1,69 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 496,2 $[M+H]^+$.
17	 (<i>S</i>)-3-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота, TFA	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,54 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,59 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,02 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 4,49 (t, $J = 8,7$ Гц, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,37 (br. s., 1H), 3,21 - 3,07 (m, 3H), 3,01 (dd, $J = 15,4, 7,9$ Гц, 1H), 2,85 (t, $J = 7,8$ Гц, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 4H), 1,80 (br. s., 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 487,1 $[M+H]^+$.

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
18	 (±)-3-(1-Оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-3-(хиноксалин-2-ил)пропановая кислота, TFA	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,16 - 8,02 (m, 2H), 7,91 - 7,80 (m, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 6,69 (d, <i>J</i> = 1,5 Гц, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,47 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 4,10 (шир. дд, <i>J</i> = 7,3, 4,2 Гц, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 3,13 (dd, <i>J</i> = 16,2, 7,4 Гц, 1H), 2,92 (br d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (br d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 2,80 (t, <i>J</i> = 6,2 Гц, 2H), 1,94 (quin, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 497,4 [M+H] ⁺ .
19	 (<i>S</i>)-3-(1-Оксо-7-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)-3-(хинолин-3-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,85 (br. s., 1H), 8,32 (br. s., 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,64 - 7,54 (m, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,25 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 6,11 (br. s., 1H), 4,03 (br. s., 1H), 3,93 (br. s., 1H), 3,68 (br. s., 2H), 3,28 - 3,20 (m, 2H.), 3,18 - 3,13 (m, 2H), 2,58 (d, <i>J</i> = 5,9 Гц, 2H), 2,42 (t, <i>J</i> = 7,5 Гц, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 4H). ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 510,5 [M+H] ⁺ .

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
20	 (S)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(1-оксо-7-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60 - 8,56 (m, 2H), 7,04 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,26 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,90 (шир.т, J = 7,9 Гц, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 3H), 3,62 (br d, J = 13,1 Гц), 1H), 3,41 - 3,31 (m, 1H), 3,23 (br s., 2H), 3,13 (br d, J = 15,7, 7,5 Гц, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,59 (br t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,42 (br t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,35 (br t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 4H). ЖХ/МС (ES): m/z 491,4 [M+H] ⁺ .
21	 (S)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(1-оксо-7-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 2H), 7,02 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,24 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,91 (шир.т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,40 - 3,32 (m, 1H), 3,22 (br s., 2H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 5H), 2,41 (br t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,35 (br t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,83 - 1,64 (m, 4H). ЖХ/МС (ES): m/z 475,5 [M+H] ⁺ .

Пример 22

(S)-3-(6-Изобутоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропановая кислота



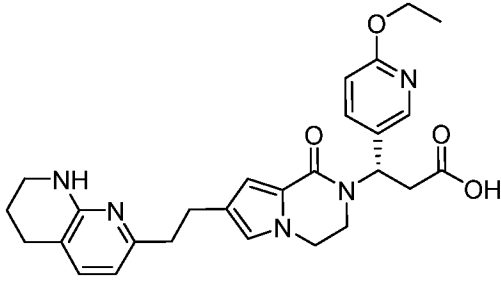
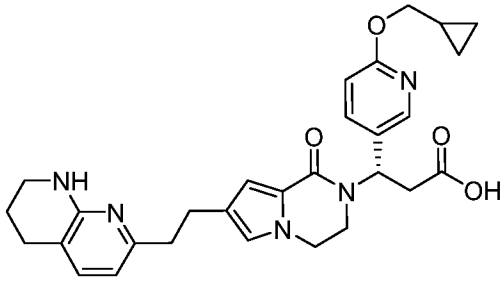
22A. (S)-3-(6-Н-Гидроксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пропановая кислота, TFA: Пример 3 (25 мг, 0,053 ммоль) и пиридин гидрохлорид (75 мг, 0,65 ммоль) перемешивали в герметичном реакционном сосуде при 125 °С в течение 7,5 мин. (Чистый расплав). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 мм, градиент 10 мин, 12 мин прогон, от 0% до 100% растворителя В = 90% ACN-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% ACN-90% H₂O-0,1% TFA) с получением 22А (23 мг, 63%) в виде прозрачного твердого вещества. ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,62 (dd, J = 9,4, 2,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,99 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,13 - 3,95 (m, 2H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 3,41 (dt, J = 12,7, 4,0 Гц, 1H), 3,02 (dd, J = 8,0, 3,0 Гц, 2H), 2,95 - 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 2H), 2,82 - 2,76 (m, 2H), 1,94 (dd, J = 6,2, 5,4 Гц, 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2) 0,823 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 462,3 [M+H]⁺.

22В. Изобутил (*S*)-3-(6-изобутоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроли[1,2-а]пирозин-2(1*H*)-ил)пропионат, TFA: серебра (104 мг, 0,377 ммоль) добавляли к раствору 22А (26,0 мг, 0,038 ммоль) в толуоле (0,510 мл) и реакцию смесь перемешивали при 80 °С в герметичном реакционном сосуде в течение 22 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали через слой CELITE®, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препарат. ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5u OBD 19 x 100 мм, градиент 10 мин, 15 мин прогон, от 5% до 100% растворителя В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% MeOH- 90% H₂O-0,1% TFA), что дает 22В (2,8 мг, 9,3%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,14 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,59 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,20 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,84 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 2H), 2,87 - 2,83 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,06 (dt, J = 13,3, 6,7 Гц, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,9 Гц, 6H), 0,87. (dd, J = 6,7, 2,9 Гц, 6H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2) 1,633 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 574,5 [M+H]⁺.

Пример 22: Пример 22 получали с использованием методики, описанной в примере 1. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8,14 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,18 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 3H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,70 (ddd, J = 12,9, 6,9, 4,4 Гц, 1H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 2H), 2,81 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,06 (dt, J = 13,3, 6,8 Гц, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,01 (d, J = 6,6 Гц, 6H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,707 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 518,5 [M+H]⁺

Примеры в следующей таблице (Таблица 4) получали аналогично примеру 22. ¹H ЯМР измеряли при 500 МГц, CD₃OD, если не указано иное.

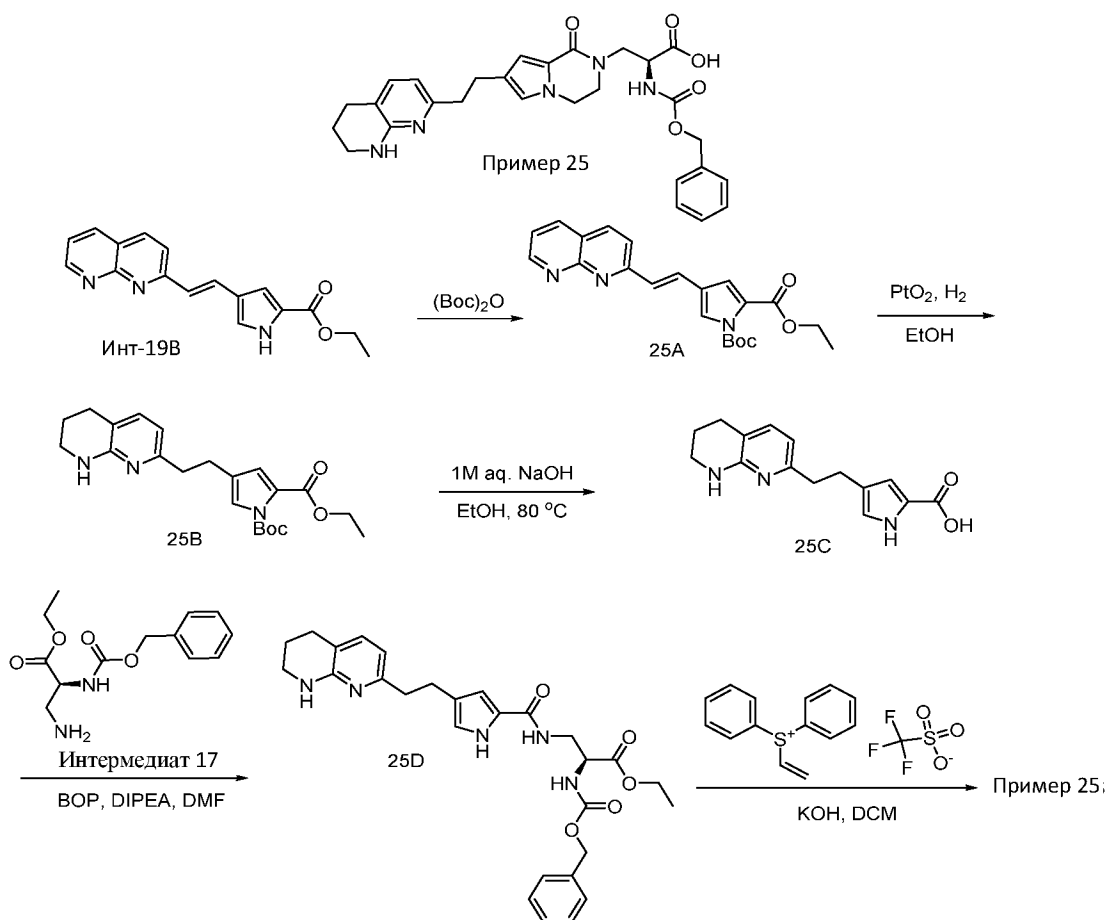
Таблица 4

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
23	 (S)-3-(6-Этоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц CD ₃ OD) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,71 (dd, <i>J</i> = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 6,60 (d, <i>J</i> = 13,5 Гц, 2H), 6,42 (d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 4,29 (кв., <i>J</i> = 7,1 Гц, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,76 - 3,67 (m, 1H), 3,39 (d, <i>J</i> = 3,9 Гц, 2H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 2,93 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 2,82 - 2,68 (m, 6H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,1 Гц, 3H), ЖХ/МС (ES): <i>m/z</i> 490,2 [M+H] ⁺ .
24	 (S)-3-(6-(Циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1<i>H</i>)-ил)пропановая кислота	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8,54 (br. s., 1H), 8,14 (br. s., 1H), 7,71 (br d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 1H), 7,11 (br. s., <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 1H), 6,65 (br d, <i>J</i> = 18,4 Гц, 1H), 6,34 (br d, <i>J</i> = 7,3 Гц, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 1H), 4,07 (br d, <i>J</i> = 7,0 Гц, 2H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,45 (br. s., 2H), 3,02 (q, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,80 - 2,56

Пример №	Структура и название	Аналитические данные
		(m, 4H), 1,99 - 1,74 (m, 2H), 1,41 - 1,17 (m, 4H), 0,95 - 0,84 (m, 1H), 0,66 - 0,46 (m, 2H), 0,32 (br d, $J = 4,7$ Гц, 1H). ЖХ/МС (ES): m/z 516,2 $[M+H]^+$.

Пример 25

(*S*)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



25A. 1-(Трет-бутил)2-этил-(Е)-4-(2-(1,8-нафтиридин-2-ил)винил)-1Н-пиррол-1,2-дикарбоксилат: К раствору Инт-19В (2,50 г, 8,52 ммоль) в АСN (17,2 мл) добавляли DMAP (0,104 г, 0,852 ммоль) и VOCl_2 (2,42 г, 11,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакцию гасили с помощью насыщ. NH_4Cl и разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM:EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением 25A (2,40 г, 72%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,09 (dd, $J = 4,1, 1,9$ Гц, 1H), 8,18 - 8,07 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Гц, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 4,35 (q, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,973 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 394,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25B. 1-(Трет-бутил)2-этил-4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1Н-пиррол-1,2-дикарбоксилат: К раствору 25A (2,40 г, 6,10 ммоль) в EtOH (81 мл) добавляли PtO_2 (0,277 г, 1,22 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм, баллон) в течение 3,5 ч. Суспензию фильтровали через слой CELITE®, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM: MeOH, от 100:0 до 95:5) с получением 25B (1,46 г, 60%) в виде оранжевого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7,09 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 4H), 2,70 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,92 (quin, $J = 6,0$ Гц, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 2,080 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 400,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25C. 4-(2-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота, HCl: Раствор NaOH (1,50 г, 37,5 ммоль) в воде (2,78 мл) добавляли по каплям к раствору 25B при комнатной температуре (5,00 г, 12,5 ммоль) в EtOH (52,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры EtOH удаляли в вакууме и остаток подкисляли до pH ~ 6 с помощью 1М водн. HCl. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили под вакуумом. Данный материал растворяли в 4 М HCl в диоксане (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Растворитель удаляли в вакууме с получением 25C (2,03 г, 53%) в виде оранжевого твердого вещества в виде соли HCl.

Фильтрат концентрировали в вакууме и затем очищали хроматографией с обращенной фазой ISCO (50 г колонка - картридж HPC 18 Aq с силикагелем, пробег 24 мин) и элюировали с градиентом от 10% ACN/H₂O/TFA (5%/95%/0,05%) до 100% ACN/H₂O/TFA (95%, 0,5%/0,05%) с получением 25C (0,679 г, 14%) в виде оранжевого твердого вещества в виде соли TFA. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 2H), 6,34 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,40 - 3,34 (m, 2H), 2,74 (s, 4H), 2,68 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 1,96-1,79 (m, 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 0,930 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 272,1 [M+H]⁺.

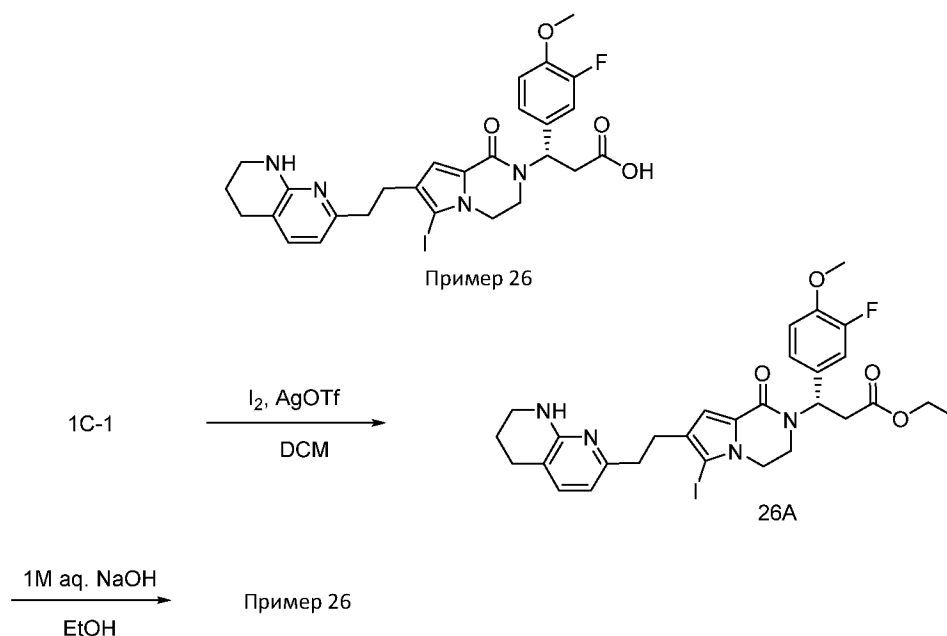
25D. Этил-(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(4-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-пиррол-2-карбоксамидо)пропаноат, TFA. К раствору 25C (соль HCl) (0,750 г, 2,44 ммоль) и интермедиата 17 (0,738 г, 2,44 ммоль) в DMF (4,65 мл) добавляли BOP (1,62 г, 3,66 ммоль) и DIPEA (2,13 мл, 12,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические фазы промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM: MeOH, 100: 0 до 90:10) с получением 25D (1,1 г, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,16, 7,97 (t, (ш с, 1H). J = 6,1 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 5H), 7,06 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,35 (br. s., 1H), 6,29 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,23 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 4,07 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,25 (br. s., 2H), 2,69 (s, 4H), 2,62 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,0 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,815 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 520,3 [M+H]⁺.

Пример 25. К раствору 25D (50 мг, 0,067 ммоль) при 0 °C в DCM (4,50 мл) добавляли КОН (16,9 мг, 0,301 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Добавляли раствор дифенилвинилсульфония трифлата (29 0,1 мг, 0,080 ммоль) в DCM (1,12 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин. Ледяную баню удаляли и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE®, фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаратом. ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 мм, градиент 10 мин, 12 мин прогон, от 5% до 100% растворителя B = 90% ACN-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель A = 10% ACN-90% H₂O-0,1% TFA) с получением Примера 25 (17,3 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,55 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,32 -

7,20 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 6,65 - 6,59 (m, 2H), 5,14 - 5,08 (m, 1H), 5,03 - 4,97 (m, 1H), 4,60 (dd, $J = 9,2, 4,8$ Гц, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 3H), 3,80 (dd, $J = 13,9, 9,5$ Гц, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,94 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 2H), 2,79 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 1,93 (quin, $J = 5,9$ Гц, 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,467 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 518,4 $[M+H]^+$.

Пример 26

(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(6-йод-1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2)-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



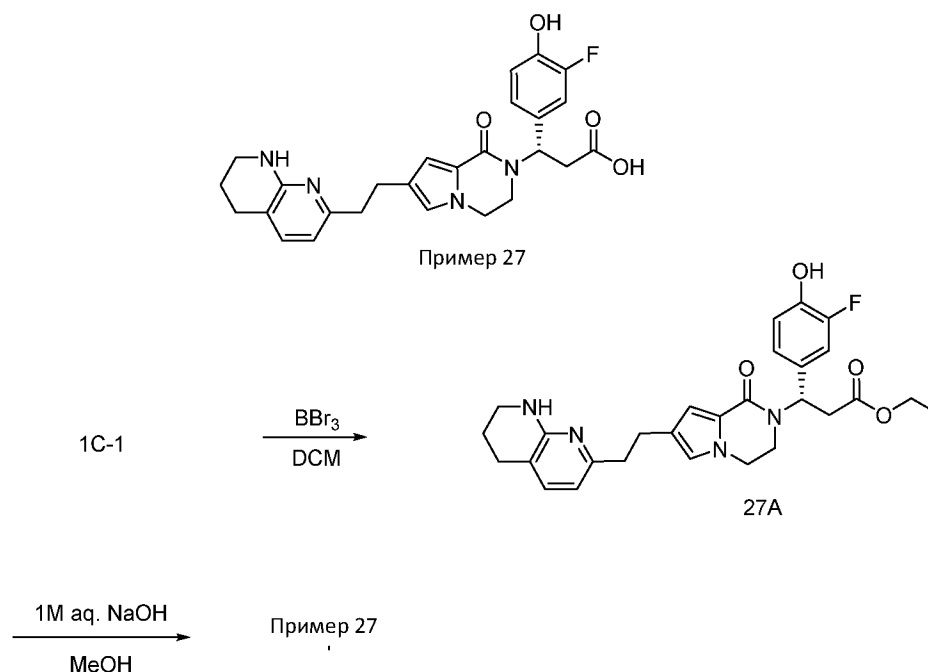
26A. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(6-йод-1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8)-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: I_2 (0,024 г, 0,096 ммоль) добавляли порциями к охлажденному до 5 °С раствору 1C-1 (0,050 г, 0,096 ммоль) и трифторацетата серебра (0,021 г, 0,096 ммоль) в DCM (1,0 мл). После перемешивания при 5 °С в течение 1 часа реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали 5% $Na_2S_2O_3$ (2х) и затем водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: 19 х, XBridge C18 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10-мМ ацетата аммония; подвижная фаза В:

95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: от 41 до 77% В в течение 25 минут, затем 8-минутная задержка при 100% В; поток: 20 мл/мин.), с получением 26А (23 мг, 35%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,12 - 7,04 (m, 3H), 6,95 - 6,90 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 2H), 3,93 (dd, $J = 7,6, 4,5$ Гц, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 4H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,27 (ddd, $J = 12,5, 7,7, 4,3$ Гц, 1H), 3,04 - 2,91 (m, 2H), 2,84 - 2,74 (m, 4H), 2,70 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,90 (dt, $J = 11,7, 6,0$ Гц, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,620 мин; ЖХ/МС (ES): m/z 647,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 26: Пример 26 получали с использованием методики, описанной в Примере 1. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,28 - 7,05 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,54 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,97 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,86 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,47 (br. s., 1H), 3,39 (br. s., 1H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 15,6, 7,6$ Гц, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 3H), 2,75 - 2,64 (m, 4H), 1,81 (br. s., 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 619,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 27

(*S*)-3-(3-Фтор-4-гидроксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота

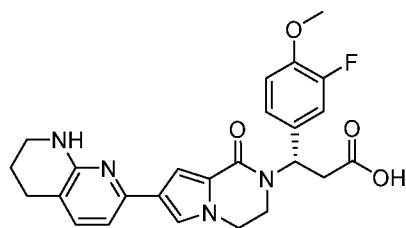


27А. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-гидроксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: трибромборан (1,0 М в гексане) (0,958 мл, 0,958 ммоль) добавляли по каплям до 0 °С. раствор 1С-1 (0,050 г, 0,096 ммоль) в DCM (0,915 мл). После перемешивания при 0 °С в течение 30 минут реакцию медленно гасили EtOH. Смесь разбавляли с помощью DCM и осторожно промывали насыщ. NaHCO₃. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2 x 100 мм, градиент 10 мин, 12 мин прогон, от 10% до 100% растворителя В = 90% ACN-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% ACN-90 % H₂O-0,1% TFA), что дает 27А (22,1 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,14 - 7,04 (m, 2H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,75 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,21 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 5,71 (br. s., 1H), 4,11 (кд, J = 7,1, 1,2 Гц, 2H), 3,94 (dd, J = 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,63-3,46 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,25 (ddd, J = 12,4, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 2,98 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 2,78 (s, 4H), 2,70 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,062 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 507,1 [M+H]⁺.

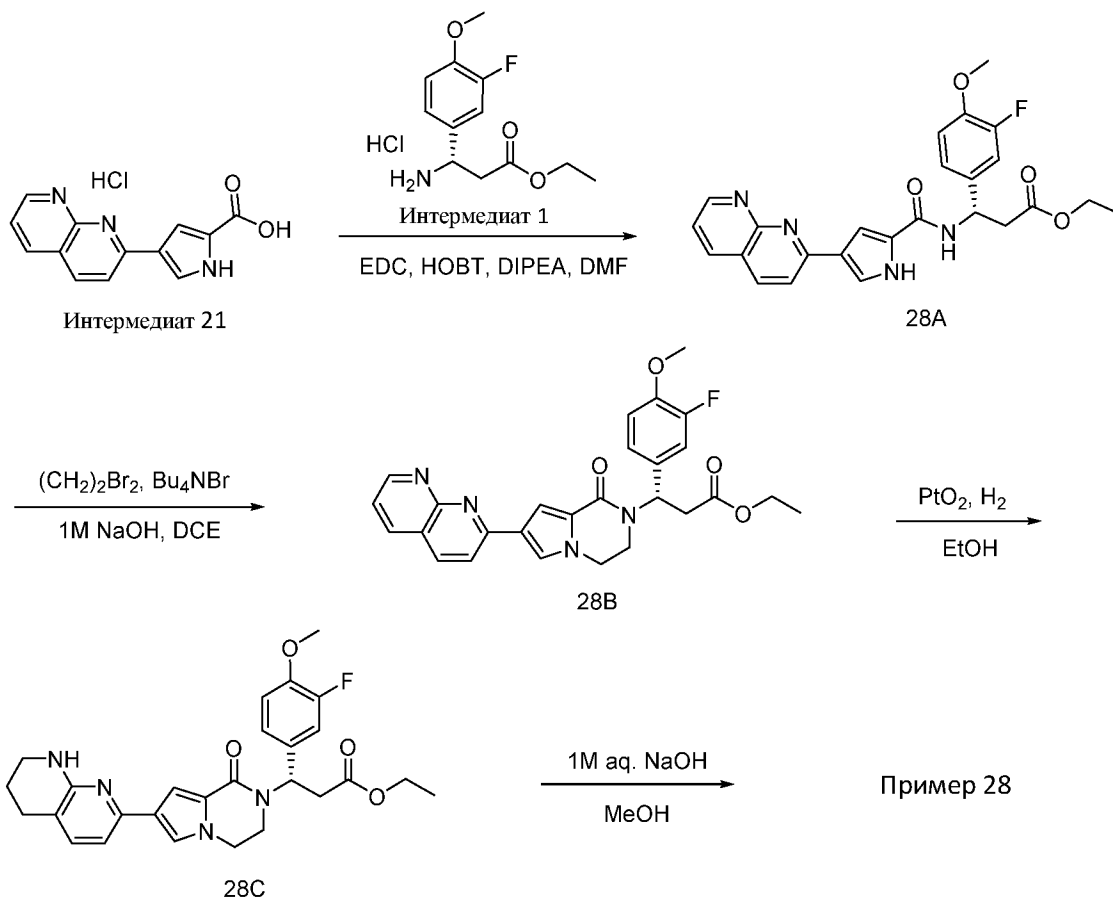
Пример 27. Пример 27 получали с использованием методики, описанной для примера 1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,67 - 11,76 (m, 1H), 10,09 - 9,61 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 12,4, 1,9 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,71 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,28 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 6,00 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 2H), 3,53 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 3,13 (ddd, J = 13,0, 8,2, 4,4 Гц, 1H), 2,93 (br. s., 1H), 2,79 (br. s., 1H), 2,72 - 2,66 (m, 6H), 1,78 - 1,68 (m, 2H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,188 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 479,2 [M+H]⁺.

Пример 28

(*S*)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



Пример 28



28 А. Этил-(*S*)-3-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1*H*-пиррол-2-карбоксамидо)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропионат: 28А получали с использованием методики, описанной для 1А. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (br. s., 1H), 8,99 (dd, $J = 4,1, 1,9$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,42 - 8,29 (m, 2H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Гц, 1H), 7,28 (dd, $J = 12,7, 1,9$ Гц, 1H), 7,24 - 6,99 (m, 3H), 4,06 - 4,01 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,92 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,359 мин; ЖХ/МС (ES): m/z 463,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

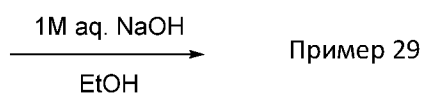
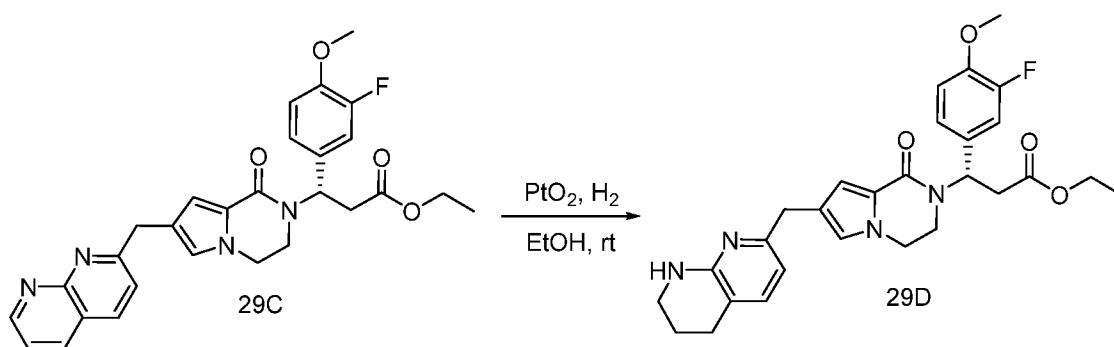
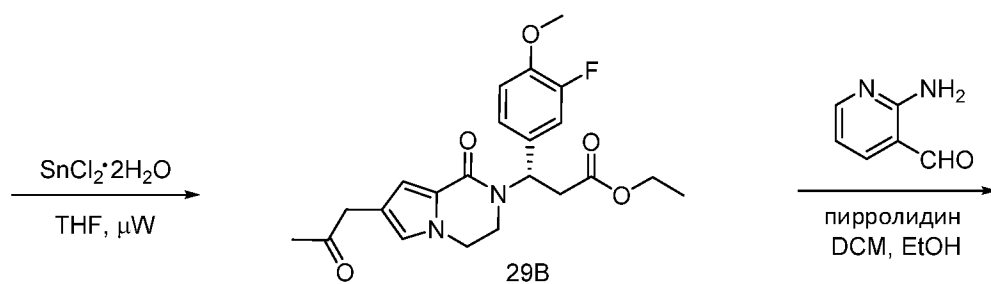
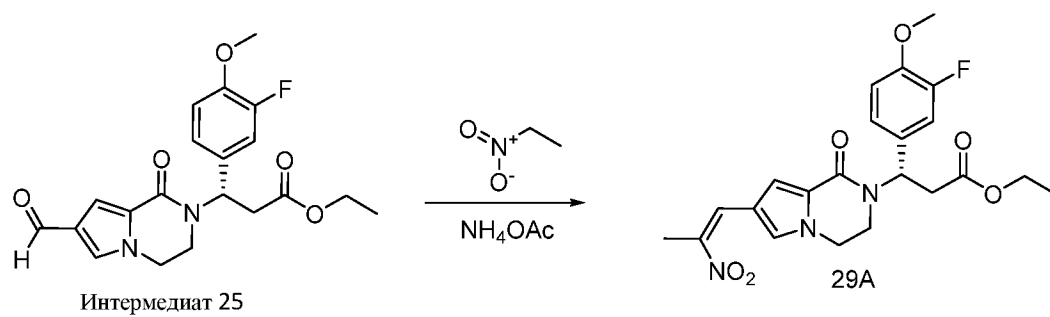
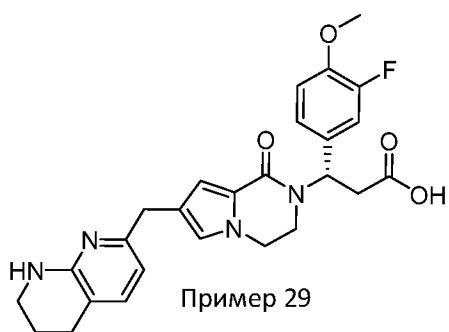
28В. Этил-(*S*)-3-(7-(1,8-нафтиридин-2-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1*H*)-ил))-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: 28В получали с использованием методики, описанной для 1В. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,11 - 9,04 (m, 1H), 8,18 - 8,15 (m, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 6,39 - 6,34 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 3,72 - 3,59 (m, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 1H), 3,05 - 3,01 (m, 2H), 1,26 - 1,20 (m, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,438 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 489,1 [M+H]⁺.

28С. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1*H*)-ил)пропаноат: К раствору 28В (70,4 мг, 0,144 ммоль) в EtOH (3,90 мл) добавляли PtO₂ (6,56 мг, 0,029 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм., баллон) в течение 5 ч. Суспензию фильтровали через слой CELITE ® и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 28С (63 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХ/МС (ES): m/z 493,2 [M+H]⁺.

Пример 28: Пример 28 получали с использованием методики, описанной в примере 1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,83 - 11,59 (m, 1H), 7,34 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 7,08 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,06 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,28 - 3,18 (m, 3H), 3,08 (dd, J = 15,4, 7,7 Гц, 1H), 2,93 (dd, J = 15,4, 8,3 Гц, 1H), 2,62 (t, J = 6,1 Гц, 2H) 1,82 - 1,68 (m, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 465,1 [M+H]⁺.

Пример 29

(*S*)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-((5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)метил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



29А. Этил-(*S,Z*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(7-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: Раствор интермедиата 25 (0,215 г, 0,554 ммоль) и NH₄OAc (0,043 г, 0,555 ммоль) в нитроэтаноле (1,11 мл, 15,5 ммоль) перемешивали при 110 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали DCM (3х). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан: EtOAc, от 100:0 до 0:100) с получением 29А (0,204 г, 83%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 6,36 - 6,25 (m, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 3H), 4,03 (ddd, *J* = 12,2, 7,4, 4,3 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 1H), 3,33 (ddd, *J* = 12,4, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 2,482 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 446,3 [M+H]⁺.

29В. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(2-оксопропил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: Смесь 29А (0,204 г, 0,458 ммоль) и дигидрата хлорида олова (II) (1,03 г, 4,58 ммоль) в THF (2,05 мл) перемешивали при 100 °С при микроволновом облучении в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли смесью 1:1 (25 мл) воды и DCM и фильтровали через слой CELITE®. Фильтрат тщательно промывали насыщ. NaHCO₃. Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан: EtOAc, от 100:0 до 25:75) с получением 29В (97 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,12 - 7,04 (m, 2H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,1 Гц, 2H), 4,01 (dd, *J* = 7,3, 4,5 Гц, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,60 - 3,48 (m, 3H), 3,27 (ddd, *J* = 12,2, 7,5, 4,3 Гц, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,988 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 417,3 [M+H]⁺.

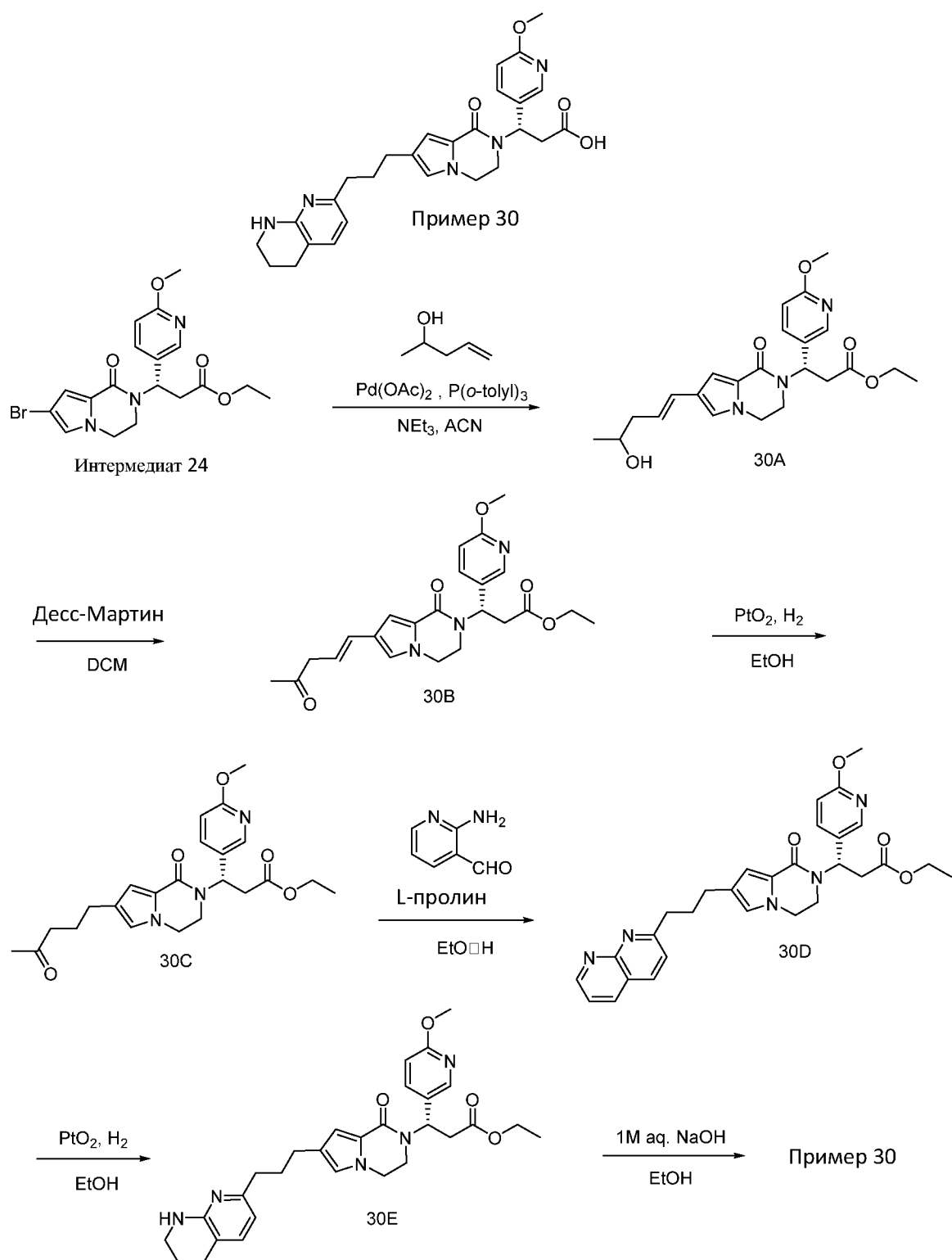
29С. Этил-(*S*)-3-(7-((1,8-нафтиридин-2-ил)мет-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: 29С получали с использованием методики, описанной для Инт-22D. Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,618 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 503,4 [M+H]⁺.

29D. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-((5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил))метил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропаноат: 29D получали с использованием методики, описанной для 28C. ЖХ/МС (ES): m/z 507,3 $[M+H]^+$.

Пример 29: Пример 29 получали с использованием методики, описанной в Примере 1. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,30 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,63 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,25 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,06 (td, $J = 8,5$, 4,3 Гц, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 3H), 3,40 (dd, $J = 6,2$, 3,4 Гц, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,91 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Гц, 2H), 1,87 (quin, $J = 5,9$, Гц, 2H)., Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,383 мин; ЖХ/МС (ES): m/z 479,2 $[M+H]^+$.

Пример 30

(*S*)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



30A. Этил-(3*S*)-3-(7-((*E*)-4-гидроксипент-1-ен-1-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(*1H*)-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат: 30A получали с

использованием методики, описанной для Инт-1А. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,39 - 6,23 (m, 2H), 5,95 (dd, $J = 15,4, 8,0$ Гц, 1H), 4,18 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 5H), 3,61 (ddd, $J = 12,3, 7,6, 4,3$ Гц, 1H), 3,37 - 3,25 (m, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 6H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,587 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30В. Этил-(*S,E*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(4-оксопент-1-ен-1-ил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: Периодинан Десс-Мартина (0,089 г, 0,211 ммоль) добавляли к раствору 30А (0,075 г, 0,175 ммоль) в DCM (1,64 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали через слой CELITE®. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, DCM: EtOAc, от 100:0 до 0:100) с получением 30В (41,1 мг, 55%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ/МС (ES): m/z 426,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30С. Этил-(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(4-оксопент-ил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: 30С получали с использованием методики, описанной для 28С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 6,26 (t, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,13 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,00 (td, $J = 8,0, 3,7$ Гц, 1H), 3,94 - 3,88 (m, 4H), 3,58 (ddd, $J = 12,3, 7,6, 4,3$ Гц, 1H), 3,29 (ddd, $J = 12,3, 7,6, 4,3$ Гц, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 2H), 2,45 (td, $J = 7,3, 3,6$ Гц, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,83 (quin, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,20 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,717 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 428,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

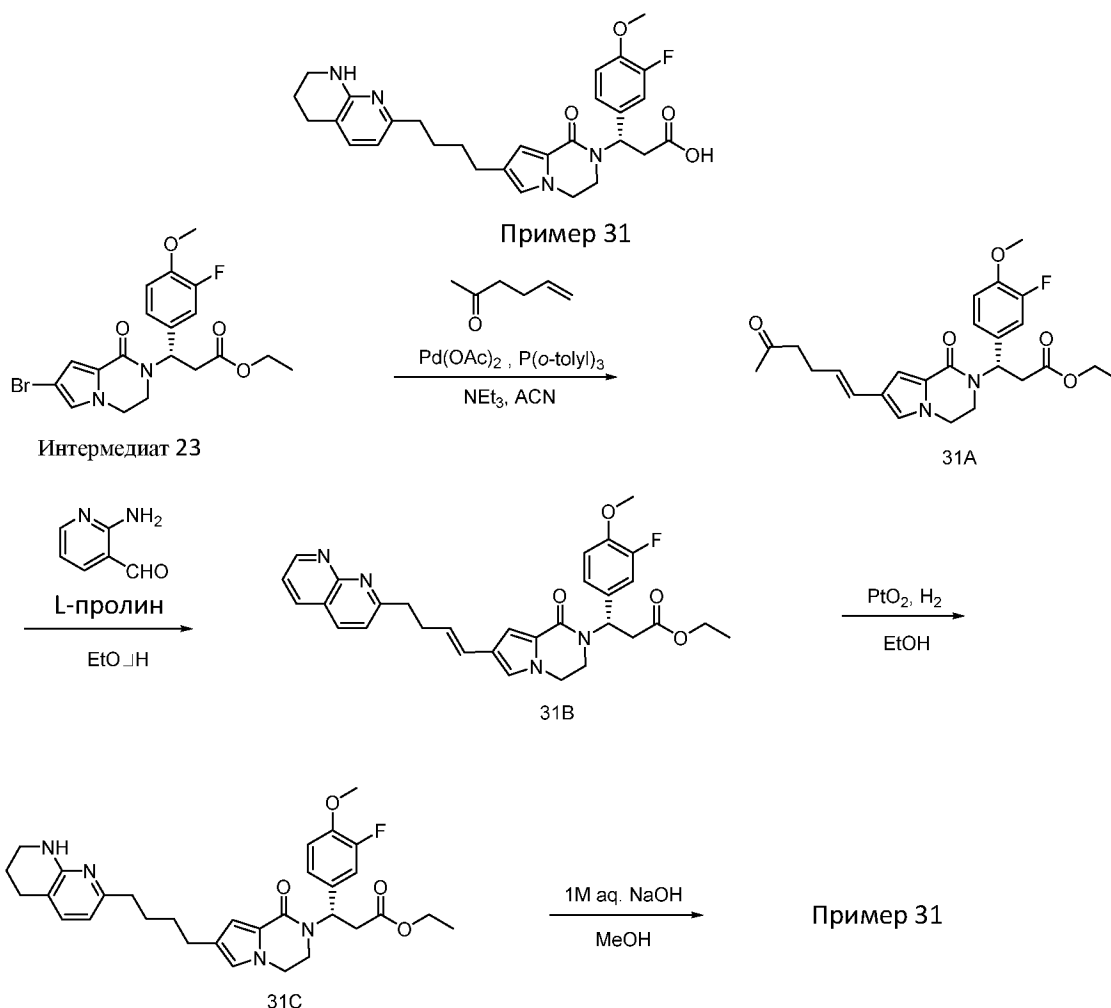
30D. Этил-(*S*)-3-(7-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат: 30D получали с использованием методики, описанной для Инт-19Е. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9,07 (dd, $J = 4,3, 2,1$ Гц, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,1, 4,3$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,53 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,26 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (td, $J = 8,0, 3,7$ Гц, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 4H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,27 (ddd, $J = 12,4, 7,7, 4,1$ Гц, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 4H), 2,57 (t, $J = 7,4$ Гц, 2H), 2,15 (quin, $J = 7,6$ Гц, 2H), 1,21 - 1,26 (m, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,342 мин; ЖХ/МС (ES): m/z 514,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30Е. Этил-(*S*)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-оксо-7-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропаноат: 30Е получали с использованием методики описанной для 28С. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Гц, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 6,29 - 6,21 (m, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,99 (dd, *J* = 7,6, 4,5 Гц, 1H), 3,94 - 3,85 (m, 4H), 3,58 (ddd, *J* = 12,3, 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,29 (ddd, *J* = 12,3, 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,73 - 2,62 (m, 4H), 2,50 (t, *J* = 7,4 Гц, 2H), 1,96 1,82 (m, 4H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,612 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 518,4 [M+H]⁺.

Пример 30: Пример 30 получали с использованием методики, описанной для примера 1. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 14,57 (br. s., 1H), 9,47 (br. s., 1H), 8,17 (д, *J*. = 1,4 Гц, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 6,31 (dd, *J* = 10,0, 5,6 Гц, 1H), 4,01 (td, *J* = 8,0, 3,7 Гц, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 1H), 3,49 (br. s., 2H), 3,29 (ddd, *J* = 12,3, 7,8, 4,1 Гц, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 3,07 - 2,94 (m, 1H), 2,76 (t, *J* = 6,1 Гц, 2H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,50 (t, *J* = 7,0 Гц, 2 H), 1,98 - 1,87 (m, 4H). Время удерживания ВЭЖХ (способ № 2): 1,290 мин.; ЖХ/МС (ES): *m/z* 490,1 [M+H]⁺.

Пример 31

(*S*)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1*H*)-ил)пропановая кислота



31A. Этил-(*S,E*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(5-оксогекс-1-ен-1-ил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: 31A получали с использованием методики, описанной для Инт-1А. Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 3,068 мин.; ЖХ/МС (ES): m/z 457,2 $[M+H]^+$.

31B. Этил-(*S,E*)-3-(7-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-1-оксо-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат: раствор 31A (17,7 мг, 0,039 ммоль), 2-аминоникотинальдегида (6,16 мг, 0,050 моль) и L-пролина (4,46 мг, 0,039 ммоль) в EtOH (0,194 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex LuNaAXIA 5u C18 21,2 × 100 мм, градиент 10 минут, 12 минут прогон, от 0% до 100% растворителя В = 90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А = 10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA) с получением 21,2 мг TFA-соли 31B. Данный материал растворяли в MeOH

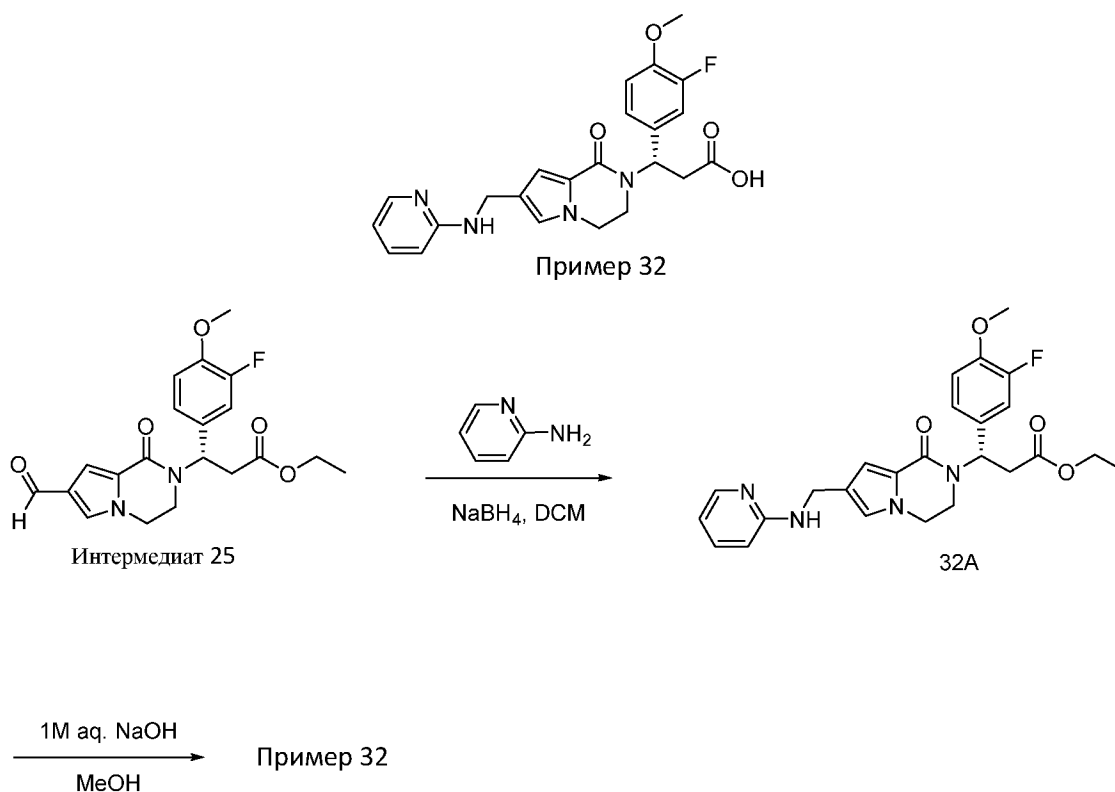
(0,250 мл) и добавляли 100 мг смолы Dianion WA21J. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смолу удаляли фильтрованием и хорошо промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 31B (15,0 мг, 71%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ/МС (ES): m/z 543,3 $[M+H]^+$.

31C. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2(*1H*)-ил)пропаноат: 31C получали с использованием методики, описанной для 28C. Время удерживания ВЭЖХ (способ № 1): 2,660 мин; ЖХ/МС (ES): m/z 549,3 $[M+H]^+$.

Пример 31: Пример 31 получали с использованием методики, описанной для примера 1. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 7,18 - 7,06 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,01 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 2H), 3,15 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 2H), 2,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,35 (t, $J = 7,0$ Гц, 2H), 1,72 (br. s., 2H), 1,54 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,46 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H). ЖХ/МС (ES): m/z 521,5 $[M+H]^+$.

Пример 32

(*S*)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пирозин-2(*1H*)-ил)пропановая кислота, TFA



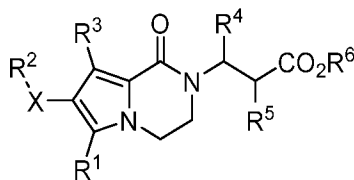
32A. Этил-(*S*)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-оксо-7-((пиридин-2-иламино)метил)-3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1*H*)-ил)пропаноат: Смесь интермедиата 25 (10 мг, 0,026 ммоль), пиридин-2-амин (2,42 мг, 0,026 ммоль) и NaBH₄ (1,95 мг, 0,051 ммоль) в DCM (0,257) мл перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 32A (11,2 мг, 93%) в виде неочищенного желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС (ES): *m/z* 467,1 [M+H]⁺.

Пример 32: Пример 32 получали с использованием методики, описанной в примере 1. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (br d, *J* = 5,8 Гц, 1H), 7,80 (br t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 4H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 6,79 (br t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,02 (br t, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,64 - 3,52 (m, 1H), 3,17 (br d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,91 (br d, *J* = 15,4, 8,4 Гц, 1H). ЖХ/МС (ES): *m/z* 439,4 [M+H]⁺.

Другие признаки изобретения должны стать очевидными из приведенного выше описания примерных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения. Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, отмеченных в данном описании. Понятно, что любой и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любыми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

где:

X представляет собой связь, -O-, -S-, -NR⁷-, алкилен, алкиленокси, алкилентиио или алкилен-NR⁷-;

R¹ представляет собой водород, галоген или алкил;

R² представляет собой гуанидинил, (дигидроимидазолил)амино, (имидазолил)амино, (тетрагидропиримидил)амино, (пиридинил)амино, (бензимидазолил)амино, тетрагидронафтиридинил, нафтиридинил, дигидропиридооксазинил, тетрагидропиридопиразинил, тетрагидропиридоазепинил, тетрагидропиридооксазепинил, дигидроимидазоимидазолил или тетрагидроимидазопиримидинил, и замещен от 0 до 2 алкильными заместителями;

или R²X, взятые вместе, представляют собой ди-((тетрагидронафтиридинил)метил)метил;

R³ представляет собой водород, галоген или алкил;

R⁴ представляет собой водород или Ar¹;

R⁵ представляет собой водород, бензилоксикарбониламино или Ar¹SO₂NH;

R⁶ представляет собой водород или алкил;

R⁷ представляет собой водород или алкил; и

Ar¹ представляет собой фенил, нафтил, дигидробензофуранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолинил или хиноксалинил и замещен от 0 до 3 заместителями, выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксид, алкокси, (циклоалкил)алкокси и галогеналкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где X представляет собой связь или алкилен; R¹ представляет собой водород или галоген; R² представляет собой гуанидинил, (дигидроимидазол)амино, (имидазол)амино, (тетрагидропиримидил)амино, (пиридинил)амино, (бензимидазол)амино, тетрагидронафтиридинил, нафтиридинил, дигидропиридоксазинил, тетрагидропиридопиразинил, тетрагидропиридоазепинил, тетрагидропиридоксазепинил, дигидроимидазоимидазол или тетрагидроимидазопиримидинил и замещен от 0 до 2 алкильными заместителями; R³ представляет собой водород; R⁴ представляет собой водород или Ar¹; R⁵ представляет собой водород, бензилоксикарбониламино или Ar¹SO₂NH; R⁶ представляет собой водород или алкил; R⁷ представляет собой водород или алкил; и Ar¹ представляет собой фенил, нафтил, дигидробензофуранил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолинил или хиноксалинил и замещен от 0 до 3 заместителями, выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксид, алкокси, (циклоалкил)алкокси и галогеналкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где X представляет собой связь или алкилен.

4. Соединение по п. 1, где R¹ представляет собой водород или галоген.

5. Соединение по п. 1, где R² представляет собой (пиридинил)амино, тетрагидронафтиридинил или нафтиридинил и замещен от 0 до 2 алкильными заместителями.

6. Соединение по п. 1, где R^3 представляет собой водород.
7. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой Ar^1 и R^5 представляет собой водород.
8. Соединение по п. 1, где R^4 представляет собой водород и R^5 представляет собой бензилоксикарбониламино или Ar^1SO_2NH .
9. Соединение по п. 1, где Ar^1 представляет собой фенил, пиридинил или пиримидинил и замещен от 0 до 3 заместителями, выбранными из циано, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксид, алкокси, (циклоалкил)алкокси и галогеналкокси.
10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и носитель.
11. Способ лечения заболевания, расстройства или состояния, выбранного из патологического фиброза, отторжения трансплантата, рака, остеопороза или воспалительных расстройств, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.
12. Способ по п. 11, в котором патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз или поджелудочной железы.
13. Способ по п. 11, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой идиопатический легочный фиброз (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.
14. Способ по п. 11, в котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, мозга, груди, центральной нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, гениталиев, мочеполовых путей, головы, почки, гортани, печени, легкого, мышечной ткани, шеи, слизистой оболочки полости рта или носа, яичника,

поджелудочной железы, предстательной железы, кожи, селезенки, тонкой кишки, толстой кишки, желудка, яичка или щитовидной железы.