

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038164

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.16

(21) Номер заявки
201991122

(22) Дата подачи заявки
2017.11.07

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) 3-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОПАНОВЫЕ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ИНТЕГРИНА α_V

(31) 62/418,848

(32) 2016.11.08

(33) US

(43) 2019.10.31

(86) PCT/US2017/060376

(87) WO 2018/089353 2018.05.17

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

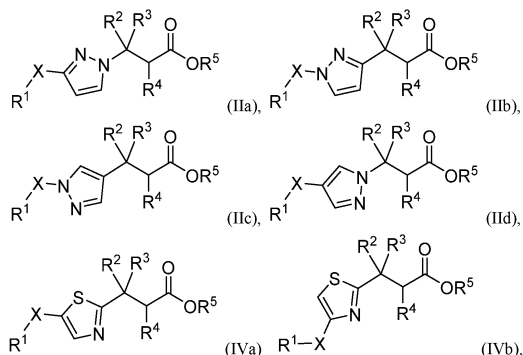
(72) Изобретатель:
Чжао Гоуа, Девастхейл Патрик,
Е Сян-Ян (US), Селвакумар

Кумарапвел, Дханусу Суреш,
Баласубраманиан Паланикумар (IN),
Гуэрнон Лиатт Р., Сивизлло Рита,
Хань Сяоцзюнь, Паркер Майкл Ф.,
Жакутин-Порте Свони Е. (US)

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

(56) US-A1-2016264566
US-A1-2008045521
WO-A1-9930709
US-A1-2008255183
US-A-6090944

(57) Изобретение относится к соединениям формул:



где все переменные являются такими, как определено в настоящем документе. Эти соединения являются антагонистами к α_V -содержащим интегринам. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применениям соединений в лечении заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции α_V -содержащих интегринов, таких как патологический фиброз, отторжение трансплантата, рак, остеопороз и воспалительные расстройства.

038164 B1

038164 B1

Перекрестная ссылка на родственную заявку

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет согласно предварительной заявке США с серийным номером 62/418848, поданной 8 ноября 2016 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к замещенным 3-азолопропионовым кислотам в качестве антагонистов интегрин α_V , фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к их применению в терапии, особенно при лечении или профилактике заболеваний, расстройств и состояний у человека, для которых показан антагонист интегрин α_V .

Уровень техники

Интегрины относятся к большому семейству α/β гетеродимерных трансмембранных белков, которые участвуют в клеточной адгезии к широкому спектру белков внеклеточного матрикса, межклеточных взаимодействиях, миграции клеток, пролиферации, выживании и в поддержании целостности тканей (Barczyk et al. Cell and Tissue Research, 2010, 339, 269; Srichai, M.B.; Zent, R. в Cell-ExtR^acellular Matrix Intereactions in Cancer, 2010). У млекопитающих существует 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. Интегрины альфа-V (α_V), которые включают $\alpha_V\beta1$, $\alpha_V\beta3$, $\alpha_V\beta5$, $\alpha_V\beta6$ и $\alpha_V\beta8$, участвуют в критическом пути, который приводит 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 интегрином α_V активации латентного TGF- β обеспечивает жизнеспособный терапевтический подход к вмешательству в 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 интегринов α_V принадлежат небольшому подмножеству (8 из 24) интегринов, которые распознают мотив аргинин-глицин-аспарагиновая кислота (RGD), присутствующий в их нативных лигандах, таких как фибронектин, витронектин и ассоциированный с латентностью пептид (LAP).

Экспрессия подтипов интегрин α_V значительно варьируется. Например, $\alpha_V\beta6$ экспрессируется на эпителиальных клетках в очень низких количествах в здоровой ткани, но значительно увеличивается при воспалении и заживлении ран. $\alpha_V\beta3$ и $\alpha_V\beta5$ экспрессируются на остеокластах, эндотелиальных клетках, клетках гладких мышц и клетках солидных опухолей, а также на перицитах и подоцитах, тогда как $\alpha_V\beta1$ экспрессируется на активированных фибробластах и мезангиальных клетках.

Фиброзными состояниями, которые представляют основные неудовлетворенные медицинские потребности, являются идиопатический легочный фиброз (IPF), фиброз печени и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный гепатит (NASH), а также системный склероз. Два препарата, пирфенидон и нинтеданиб, которые действуют не-интегрин-опосредованными механизмами, недавно были одобрены для лечения IPF. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют или противодействуют действию одного или нескольких интегринов α_V при лечении патологических состояний, таких как фиброз и рак, опосредованные этими интегринными.

Ряд селективных или неселективных низкомолекулярных, пептидных и основанных на антителах антагонистов интегринов α_V был описан в литературе (Kapp, T.G. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2013, 23(10), 1273; O'Day, S. et al. Brit. J. Cancer, 2011, 105(3), 346; Pickarski, M. et al. Oncol. Rep. 2015, 33, 2737; Wirth, M. et al. Eur. Urol. 2014, 897; Henderson, N.C. et al. Nature Medicine, 2012, 19(12), 1617; Horan, G.S. et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2008, 177, 56; Puthawala, K. et al. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2008, 777, 82; Reed, N.I. et al. Sci. Transl. Med. 2015, 7(288), 288ra79; Anderson, N.A. et al. WO 2014/154725 A1, WO 2016/046225 A1, WO 2016/046226 A1, WO 2016/046230 A1, WO 2016/046241 A1).

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формул (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIIa), (IIIb), (IVa) и (IVb), а также их вариантам и конкретным соединениям, включая стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, которые пригодны в качестве антагонистов интегрин α_V .

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В другом аспекте соединения по изобретению могут быть использованы в терапии отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами.

Соединения по изобретению можно использовать для лечения заболевания, расстройства или со-

стояния, связанного с нарушением регуляции α_V -содержащих интегринов, у пациента, нуждающегося в таком лечении, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Заболевание, расстройство или состояние могут быть связаны с патологическим фиброзом. Соединения по изобретению можно использовать отдельно, в комбинации с одним или несколькими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или несколькими, например, одним-двумя, другими терапевтическими агентами.

Соединения по изобретению могут использоваться для изготовления лекарственного средства для лечения у пациента заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции α_V -содержащих интегринов.

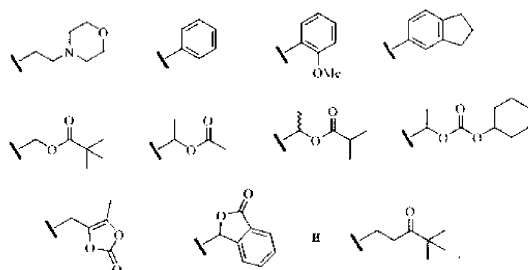
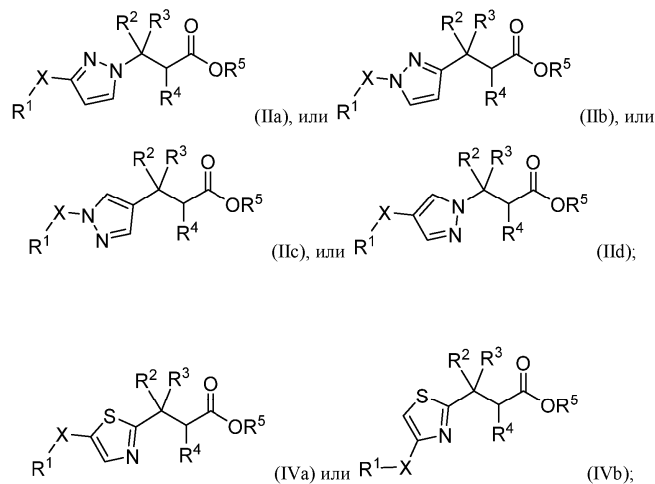
Другие признаки и преимущества изобретения будут очевидны из нижеследующего подробного описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, включая все их стереоизомеры, сольваты, пролекарства и фармацевтически приемлемые солевые и сольватные формы, в соответствии с формулой (I). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват и, необязательно, по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам лечения пациента, страдающего от модулированного интегрином α_V заболевания или расстройства, такого как, например, идиопатический легочный фиброз (IPF), фиброз печени и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз сердца и системный склероз, путем введения пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата и, необязательно, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным терапевтическим агентом.

I. Соединения по изобретению.

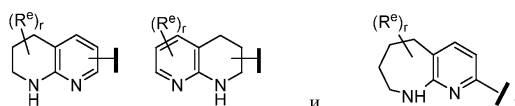
В одном варианте выполнения соединение представлено структурной формулой (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IVa) или (IVb):



где X представляет собой C_{1-6} алкилен;

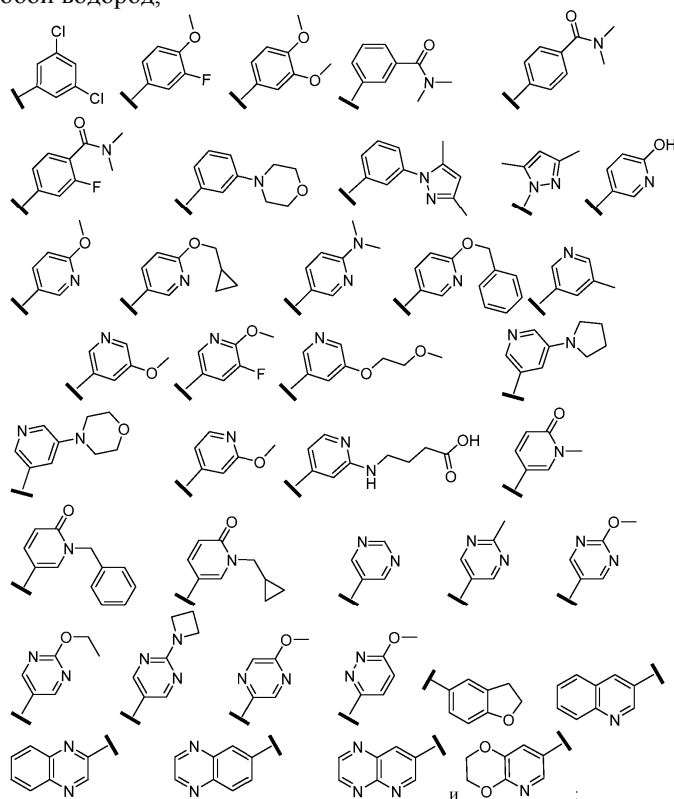
r представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;

R^1 выбран из



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

R^3 представляет собой водород,



R^4 представляет собой водород;

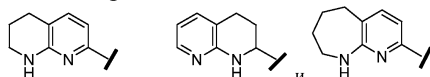
R^5 представляет собой H или R^{5a} ;

R^{5a} представляет собой C_{1-6} алкил, независимо замещенный 0-3 R^{5d} ;

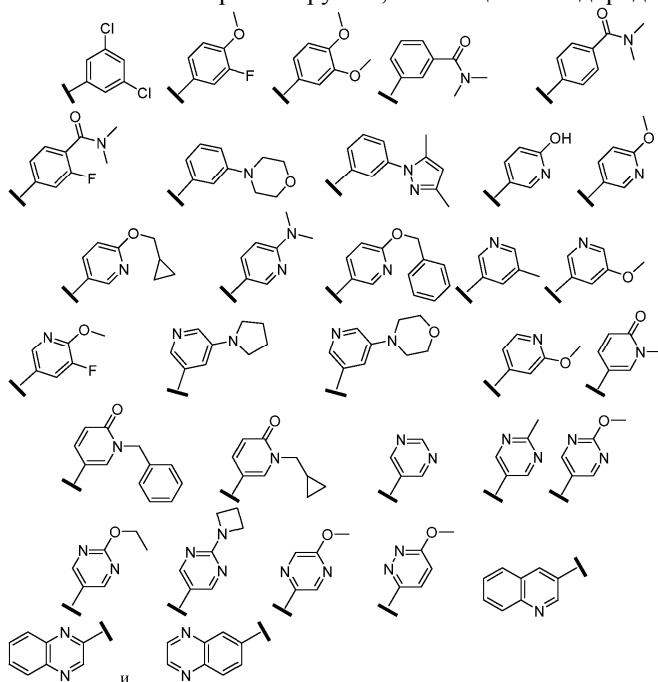
R^{5d} в каждом случае независимо представляет собой гало или OH;

R^e представляет собой OH, C_{1-4} алкил, гало, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил или амино; или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте выполнения R^1 выбран из



В одном варианте выполнения R^3 выбран из группы, состоящей из водорода,



В одном варианте выполнения R^5 представляет собой водород или этил.

II. Фармацевтические композиции, терапевтические средства и комбинации.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, как определено выше, дополнительно содержащей один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции интегринов α_V у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение 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 с по меньшей мере одним терапевтическим агентом другого типа.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к способу вызывания антагонистического эффекта рецептора интегрин у пациента, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В одном варианте выполнения антагонистический эффект рецептора интегрин представляет собой антагонистический эффект к любому из $\alpha_V\beta_6$, $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$ и $\alpha_V\beta_8$ или комбинации одного или нескольких из $\alpha_V\beta_6$, $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$ и $\alpha_V\beta_8$. Например, антагонистический эффект рецептора интегрин может представлять собой антагонистический эффект $\alpha_V\beta_6$, $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$ и $\alpha_V\beta_8$.

В некоторых вариантах выполнения изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с фиброзом, включая фиброз легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз и поджелудочной железы.

В других вариантах выполнения изобретения заболевание, расстройство или состояние связано с клеточно-пролиферативными расстройствами, такими как рак. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак включает рост солидной опухоли или новообразование. В других вариантах выполнения изобретения рак включает метастазирование опухоли. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак захватывает мочевой пузырь, кровь, кость, мозг, грудь, центральную нервную систему, шейку матки, ободочную кишку, эндометрий, пищевод, желчный пузырь, гениталии, мочеполовые пути, голову, почку, гортань, печень, легкое, ткани мышц, шею, слизистую оболочку полости рта или носа, яичник, поджелудочную железу, предстательную железу, кожу, селезенку, тонкую кишку, толстую кишку, желудок, яичко или щитовидную железу. В других вариантах выполнения изобретения рак представляет собой карциному, саркому, лимфому, лейкоз, меланому, мезотелиому, множественную миелому или саркому.

Примеры заболеваний, расстройств или состояний, связанных с активностью интегринов α_V , которые можно предупреждать, модулировать или лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются ими, инъекцию трансплантата, фиброзные расстройства (например, идиопатический легочный фиброз (IPF), интерстициальные заболевания легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз кожи, системный склероз), воспалительные заболевания (например, острый гепатит, хронический гепатит, неалкогольный стеатогепатит (NASH), псориаз, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (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 (NSIP), обычную интерстициальную пневмонию (UIP), радиационно-индуцированный фиброз, семейный фиброз легких,

фиброз дыхательных путей, хроническую обструктивную болезнь легких (COPD), диабетическую нефропатию, очаговый сегментарный гломерулосклероз, нефропатию IgA, нефропатию, вызванную лекарствами или трансплантацией, аутоиммунную нефропатию, волчаночный нефрит, фиброз печени, фиброз почек, хроническое заболевание почек (CKD), диабетическую болезнь почек (DKD), фиброз кожи, келоиды, системный склероз, склеродермию, вирусный фиброз, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), алкогольный или неалкогольный стеатогепатит (NASH), острый гепатит, хронический гепатит, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, вызванный приемом лекарств гепатит, билиарный цирроз печени, портальную гипертензию, регенеративную недостаточность, гипофункцию печени, нарушение кровообращения в печени, нефропатию, пневмонию, псориаз, синдром раздраженного кишечника (IBS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), патологическую секрецию поджелудочной железы, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, болезнь нейрогенного мочевого пузыря, опухоль спинного мозга, грыжу межпозвоночного 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), фильтрационное хирургическое рубцевание глаукомы с рубцующимся пемфигоидом, болезнь Крона или системную красную волчанку; келоидное образование в результате ненормального заживления ран; фиброз, возникающий после трансплантации органов, миелофиброз и миому. В одном варианте выполнения 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 комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или с по меньшей мере одним терапевтическим агентом другого типа.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение 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 агента, где первый терапевтический агент представляет собой соединение по настоящему изобретению.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение обеспечивает комбинированный препарат соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте выполнения настоящее изобретение относится к комбинированному препарату соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, раздельного или последовательного применения при лечении фиброзного расстройства, воспалительного расстройства или клеточно-пролиферативного расстройства.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(ами), таким как один или несколько противofiброзных и/или противовоспалительных терапевтических агентов.

В одном варианте выполнения дополнительный терапевтический агент(ы), используемый в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, следующих терапевтических агентов: ингибиторов синтеза TGF β (например, пирфенидона), рецепторных киназ ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) (например, нинтеданиба), гуманизованного моноклонального антитела против $\alpha_v\beta_6$ (например, 3G9), рекомбинантного пентраксин-2 человека, рекомбинантного сывороточного амилоида Р человека, рекомбинантного антитела против TGF β -1, -2 и -3 человека, антагонистов рецепторов эндотелина (например, макитентана), гамма-интерферона, ингибитора с-Jun аминоконцевой киназы (JNK) (например, 4-[[9-[(3S)-тетрагидро-3-фуранил]-8-[(2,4,6-трифторфенил)амино]-9H-пурин-2-ил]амино]транскиклогексанола, 3-пентилбензолуксусной кислоты (PBI-4050), тетразамещенного производного порфирина, содержащего марганец(III), моноклонального антитела, нацеленного на эотаксин-2, антитела к интерлейкину-13 (IL-13) (например, лебрикизумаба, тралокинумаба), биспецифического ан-

титела, нацеленного на интерлейкин 4 (IL-4) и интерлейкин 13 (IL-13), агониста рецептора тахикинина NK1 (например, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-Вещество P), Цинтротрекин Бесудотокс, каппа-моноклонального антитела IgG1 к соединительному фактору роста из рекомбинантной ДНК человека и полностью человеческого каппа-антитела IgG1, селективного для СС-хемокинового лиганда 2 (например, карлумаба, CCX140), антиоксидантов (например, N-ацетилцистеина), ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (PDE5) (например, силденафила), агентов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, таких как мускариновые антагонисты (например, тиотропия, ипратропия бромид), адренергических β2 агонистов (например, сальбутамола, сальметерола), кортикостероидов (например, триамцинолона, дексаметазона, флутиказона), иммунодепрессантов (например, такролимуса, рапамицина, пимекролимуса) и терапевтических агентов, полезных для лечения фиброзных состояний, таких как Идиопатический легочный фиброз (IPF), фиброз печени и почек, неалкогольная жировая болезнь печени (NALFD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), фиброз сердца и системный склероз. Терапевтические агенты, применяемые 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, SAR 100842), 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), ингибиторы каспазы (например, эмрикасан), ингибиторы NOX4 (например, GKT137831), ингибитор MGAT2 и конъюгаты желчной кислоты/жирной кислоты (например, арамхол). Ингибиторы α_v согласно различным вариантам выполнения настоящего изобретения могут быть также применены в комбинации с одним или несколькими терапевтическими агентами, такими как ингибиторы CCR2/5 (например, цениквивирок), ингибиторы галетин-3 (например, TD-139, GR-MD-02), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (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 аутоксина (например, GLPG1690), ингибиторы пролил-т-РНК-синтазы (например, галофугенон), агонисты FPR2 (например, ZK-994) и агонисты THR (например, MGL:3196). В другом варианте выполнения изобретения дополнительный терапевтический агент(ы), применяемый в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбирают из одного или нескольких, предпочтительно от одного до трех, иммуноонкологических агентов, таких как Алемтузумаб, Атезолизумаб, Ипилимумаб, Ниволумаб, Офатумумаб, Пембролизумаб и Ритуксимаб.

Соединения по данному изобретению можно вводить для любого из применений, описанных в настоящем документе, любым подходящим способом, например перорально, таким как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с замедленным высвобождением или составы с разделенным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, с помощью подкожных, внутривенных, внутримышечных или интратеральных инъекций или методик инфузии (например, в виде стерильных инъекируемых 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.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к средам, общепринятым в данной области для доставки биологически активных агентов животным, в частности млекопитающим, включая, например, адьювант, эксципиент или носитель, такой как разбавители, консерванты, наполнители, регулирующие текучесть агенты, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, суспендирующие агенты, подслащивающие агенты, вкусовые агенты, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты и диспергирующие агенты, в зависимости от характера способа введения и дозированных форм. Фармацевтически приемлемые носители состоят в соответствии с рядом факторов, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Они включают, без ограничения, тип и природу активного агента для составления композиции; субъект, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции и целевое показание к лечению. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в рецептуру по ряду причин, например для стабилизации активного агента, связующих веществ и т.д., которые хорошо известны средним специалистам в данной области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источни-

ках, таких как, например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990).

Используемые в настоящем документе термины "лечить" или "лечение" относятся к подходу для получения полезных или желательных результатов, включая клинические результаты, с использованием соединения или композиции по настоящему изобретению. Для целей данного изобретения полезные или желательные 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 вызов 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 агента и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, здоровье, медицинское состояние и вес 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, когда используется для указанных 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. Внутривенные наиболее предпочтительные дозы будут находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг/кг/мин для 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 настоящем документе 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 этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно присутствует в количестве около 0,1-95% 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) в сосуд, асептической сублимационной сушки и герметизации. Для использования содержимое сосуда смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения препарата для инъекций.

Настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению, отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения по настоящему изобретению можно применять отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в сочетании с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, другим терапевтическим агентом(ами), например агонистами FXR или другим фармацевтически активным материалом.

Вышеуказанные другие терапевтические агенты, когда они применяются в комбинации с соединениями по настоящему изобретению, могут использоваться, например, в тех количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference, которые указаны в патентах, изложенных выше, или которые определяются иным образом специалистом в данной области.

В частности, в случае одной единицы дозирования, существует потенциал для химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в одной единице дозирования, они составляют таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединяются в единой единице дозирования, физический контакт между активными ингредиентами сводится к минимуму (т.е. уменьшается). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. Путем энтеросолюбильного покрытия одного из активных ингредиентов можно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также можно контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте, так что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт материалом, который влияет на замедленное высвобождение на протяжении всего желудочно-кишечного

тракта, а также служит для минимизации физического контакта между объединенными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может быть дополнительно покрыт энтеросолюбивой оболочкой, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход будет включать состав комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером для замедленного высвобождения и/или высвобождения в кишечнике, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью (ГПМЦ) или другие подходящие материалы, известные в данной области техники, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводятся ли они в единой единице дозирования или вводятся в отдельных формах, но в то же время одинаковым образом, будут очевидны для специалистов в данной области, изучивших настоящее раскрытие.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими, предпочтительно от одного до трех, дополнительными терапевтическими агентами. Под "введением в комбинации" или "комбинированной терапией" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или несколько, предпочтительно от одного до трех, дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергаемому лечению. При введении в комбинации 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 полезны в качестве стандартных или эталонных соединений, например в качестве стандарта или контроля качества, в тестах или анализах с участием интегринов α_v . Такие соединения могут быть предоставлены в виде коммерчески доступного набора, например, для применения в фармацевтических исследованиях, относящихся к активности интегринов α_v . Например, соединение по настоящему изобретению можно применять 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 если испытываемое соединение является производным контрольного соединения. При разработке новых анализов или протоколов соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы для проверки их эффективности.

Настоящее изобретение также охватывает изделие. Как используется в настоящем документе, изделие охватывает, но не ограничиваясь ими, наборы и упаковки. Изделие по настоящему изобретению содержит (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, расположенную в первом контейнере, где композиция содержит первый терапевтический агент, включающий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (с) листовку-вкладыш в упаковку, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть применена для лечения дислипидемий и их последствий. В другом варианте выполнения изобретения листовка-вкладыш в упаковку гласит, что фармацевтическую композицию можно применять в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения фиброза и его последствий. Изделие может дополнительно содержать (d) второй контейнер, в котором компоненты (а) и (b) расположены внутри второго контейнера, а компонент (с) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер удерживает элемент в своих границах.

Первый контейнер представляет собой сосуд, используемый для хранения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной продажи и/или продажи на развес. Первый контейнер предназначен для покрытия бутылки, банки, сосуда, колбы, шприца, трубки (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, удерживания, хранения или распространения фармацевтического продукта.

Второй контейнер представляет собой тот, который используется для хранения первого контейнера и, необязательно, листовки-вкладыша в упаковку. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные коробки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), мешочки и мешки. Листовка-вкладыш в упаковку может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления или она может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств крепления к первому контейнеру. Альтернативно, листовка-вкладыш в упаковку расположена снаружи второго контейнера. Когда она расположена снаружи второго контейнера, предпочтительно, чтобы листовка-вкладыш в упаковку была физически прикреплена с помощью ленты, клея, скоб или другим способом крепления. В качестве альтернативы она может быть смежной или касающейся внешней стороны второго контейнера без физического прикрепления.

Листовка-вкладыш в упаковку представляет собой этикетку, бирку, маркер и т.д., в которой указана

информация, относящаяся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация обычно определяется регулирующим органом, регулирующим область, в которой должен продаваться товар (например, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США). Предпочтительно на листовке-вкладыше в упаковку конкретно указаны показания, для которых фармацевтическая композиция была одобрена. Листовка-вкладыш в упаковку может быть изготовлена из любого материала, с которого человек может прочитать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно листовка-вкладыш в упаковку представляет собой пригодный для печати материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу или пластик с клейкой подложкой и т.д.), на котором была сформирована желаемая информация (например, напечатана или нанесена).

III. Определения.

По всему описанию и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название должны охватывать все стерео- и оптические изомеры и их рацематы, если такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Многие геометрические изомеры С=C двойных связей, С=N двойных связей, кольцевых систем и тому подобного также могут присутствовать в соединениях, и все такие стабильные изомеры входят в объем настоящего изобретения. цис- и транс- (или E- и Z-) Геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм. Настоящие соединения могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Оптически активные формы могут быть получены разделением рацемических форм или синтезом из оптически активных исходных материалов. Все способы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению и промежуточных продуктов, из которых их получают, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть разделены обычными способами, например, хроматографией или фракционной кристаллизацией. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной) форме, либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. При желании, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть превращены в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и их соли могут существовать во множественных таутомерных формах, в которых атомы водорода перемещаются в другие части молекул, и химические связи между атомами молекул, следовательно, перегруппируются. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в изобретение. Используемый в настоящем документе термин "соединение по изобретению" или "соединения по изобретению" означает одно или несколько соединений, охватываемых любой из формул (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIE), (IIF), (IIIa), (IIIb), (IVa) и (IVb), или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих указанное количество атомов углерода. Например, "от C₁ до C₁₀ алкил" или "C₁₋₁₀алкил" (или алкилен) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ и C₁₀ алкильных групп. Кроме того, например, "C₁₋₆-алкил" или "C₁₋₆алкил" означает алкил, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной по меньшей мере одним водородом, замещенным другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил).

Когда используется "C₀алкил" или "C₀алкилен", это предназначено для обозначения прямой связи.

Если не указано иное, термин "низший алкил", используемый в данном документе отдельно или как часть другой группы, включает углеводороды как с прямой, так и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 8 атомов углерода, и термины "алкил" и "алк", используемые в данном документе отдельно или как часть другой группы, включает углеводороды как с прямой, так и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, их различные изомеры с разветвленной цепью и т.п., а также такие группы, включающие от 1 до 4 заместителей, как гало, например F, Br, Cl или I, или CF₃, алкил, алкокси, арил, арилокси, арил (арил) или диарил, ариалкил, ариалкилокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкилокси, гидроксид, гидроксиалкил, ацил, алканойл, гетероарил, гетероарилокси, циклогетероалкил, арилгетероарил, ариалалкоксикарбонил, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, арилоксиалкил, арилоксиарил, алкиламидо, алканойламино, арилкарбонилламино, нитро, циано, тиол, галогеналкил, тригалогеналкил и/или алкилтио.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, где один или несколько атомов углерода замещены гетероатомом, таким как O, N или S. Например, если атом углерода алкильной группы, которая присое-

динена к исходной молекуле, является замещенным гетероатомом (например, O, N или S), получающиеся гетероалкильные группы представляют собой соответственно алкоксигруппу (например, OCH₃ и т.д.), амин (например, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ и т.д.) или тиоалкильную группу (например, -SCH₃). Если неконцевой атом углерода алкильной группы, который не присоединен к исходной молекуле, заменен гетероатомом (например, O, N или S), получающиеся гетероалкильные группы представляют собой соответственно алкиловый эфир (например, -CH₂CH₂-O-CH₃ и т.д.), алкиламин (например, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂ и т.д.) или тиоалкиловый эфир (например, -CH₂-S-CH₃). Если концевой атом углерода алкильной группы заменен гетероатомом (например, O, N или S), то в результате гетероалкильные группы представляют собой соответственно гидроксисалкильную группу (например, -CH₂CH₂-OH), аминокислотную группу (например, -CH₂NH₂) или алкилтиоловую группу (например, -CH₂CH₂-SH). Гетероалкильная группа может иметь, например, от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. C₁-C₆-Гетероалкильная группа означает гетероалкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода.

"Алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо с прямой, либо с разветвленной конфигурацией, имеющих определенное количество атомов углерода и одну или более, предпочтительно одну-две, углерод-углеродные двойные связи, которые могут встречаться в любой устойчивой точке на цепи. Например, "от C₂ до C₆ алкенил" или "C₂₋₆алкенил" (или алкенилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкенильных групп. Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2 пропенил и 4-метил-3-пентенил.

"Алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей либо с прямой, либо с разветвленной конфигурацией, имеющих одну или несколько, предпочтительно от одной до трех, углерод-углеродных тройных связей, которые могут встречаться в любой устойчивой точке вдоль цепи. Например, "от C₂ до C₆ алкинил" или "C₂₋₆алкинил" (или алкинилен) предназначен для включения C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкинильных групп; таких как этинил, пропирил, бутинил, пентинил и гексинил.

Используемые в настоящем документе термины "арилалкил" (он же аралкил), "гетероарилалкил", "карбоциклизалкил" или "гетероциклизалкил" относятся к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, связанных с атомом углерода, обычно концевым или sp³-атомом углерода, замещен арильным, гетероарильным, карбоциклизильным или гетероциклизильным радикалом соответственно. Типичные арилалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтан-1-ил, нафтобензил, 2-нафтофенилэтан-1-ил и т.п. Арилалкильная, гетероарилалкильная, карбоциклизалкильная или гетероциклизалкильная группа может содержать от 4 до 20 атомов углерода и от 0 до 5 гетероатомов, например алкильный фрагмент может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

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

Термины "низший алкокси", "алкокси" или "алкилокси", "арилокси" или "аралкокси" относятся к любой из указанных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом кислорода, "от C₁ до C₆ алкокси" или "C₁₋₆алкокси" (или алкилокси) предназначены для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкоксигрупп. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, "низший алкилтио", "алкилтио", "тиоалкокси", "арилтио" или "аралкилтио" представляет собой алкильную, арильную или аралкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через мостик серы; например, метил-S- и этил-S-.

Термин "алканоил" или "алкилкарбонил", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой. Например, алкилкарбонил может быть представлен алкил-C(O)-. "От C₁ до C₆ алкилкарбонил" (или алкилкарбонил) предназначен для включения C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆ алкил-C(O)-групп.

Термин "алкилсульфонил" или "сульфонамид", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к алкилу или аминокислоте, связанным с сульфонильной группой. Например, алкилсульфонил может быть представлен -S(O)₂R^c, тогда как сульфонамид может быть представлен -S(O)₂NR^cR^d. R^c представляет собой от C₁ до C₆ алкил и R^c и R^d являются такими, как определено ниже для "амино".

Термин "амино" определяется как -NR^cR^d, где R^c и R^d независимо представляют собой водород или C₁₋₆алкил или, альтернативно, R^c и R^d, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 3-8-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, выбранными из галогена, циано, гидроксила, амино, оксо, C₁₋₆алкила, алкокси и алкиламино. Примеры алкиламиногруппы включают, без ограничения, -NH₂, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино и т.п.

Термин "алкиламино" относится к алкильной группе, в которой один из атомов водорода замещен аминогруппой. Например, алкиламино может быть представлен $N(R^cR^d)$ -алкилен-. "От C_1 до C_6 " или " C_{1-6} алкиламино" (или алкиламино) предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкиламиногрупп.

Термин "галоген" или "гало", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, причем хлор или фтор являются предпочтительными.

"Галогеналкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных одним или несколькими галогенами. "От C_1 до C_6 галогеналкил" или " C_{1-6} галогеналкил" (или галогеналкил) предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 галогеналкильных групп. Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галогеналкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп с разветвленной и прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных одним или более атомами фтора. Используемый в настоящем документе термин "полигалогеналкил" относится к "алкильной" группе, определенной выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, такой как полифторалкил, например CF_3CH_2 , CF_3 или $CF_3CF_2CH_2$.

"Галоалкокси" или "галоалкилокси" представляет собой галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик. Например, "от C_1 до C_6 галоалкокси" или " C_{1-6} галоалкокси" предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 галоалкоксигрупп. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтоксид и пентафтортоксид. Подобным образом, "галоалкилтио" или "тиогалоалкокси" представляют собой галогеналкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенных через серный мостик; например трифторметил-S- и пентафторэтил-S-. Используемый в настоящем документе термин "полигалогеналкилокси" относится к группе "алкокси" или "алкилокси", как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогенозаместителей, такой как F или Cl, предпочтительно F, таких как полифторалкокси, например CF_3CH_2O , CF_3O или $CF_3CF_2CH_2O$.

"Гидроксилалкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих указанное число атомов углерода, замещенных одним или более гидроксильными (ОН). "От C_1 до C_6 гидроксилалкил" (или гидроксилалкил) предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 гидроксилалкильных групп.

Термин "циклоалкил" относится к циклизированным алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. "От C_3 до C_7 циклоалкил" или " C_{3-7} циклоалкил" предназначен для включения C_3 , C_4 , C_5 , C_6 и C_7 циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. Разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил, включены в определение "циклоалкил".

Термин "циклогетероалкил" относится к циклизированным гетероалкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы, "от C_3 до C_7 циклогетероалкил" или " C_{3-7} циклогетероалкил" предназначен для включения C_3 , C_4 , C_5 , C_6 и C_7 циклогетероалкильных групп. Примеры циклогетероалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил. Разветвленные циклогетероалкильные группы, такие как пиперидинилметил, пиперазинилметил, морфолинилметил, пиридинилметил, пиридилметил, пиримидилметил и пиразинилметил, включены в определение "циклогетероалкил".

Используемый в настоящем документе термин "азациклический" относится к циклогетероалкилу, содержащему один или несколько атомов азота в кольце. Примеры азациклических групп включают, но не ограничиваются ими, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил и пиперазинил.

Используемый в настоящем документе термин "карбоцикл", "карбоциклический" или "карбоциклический" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное полициклическое (включая бициклическое или трициклическое) углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным или частично ненасыщенным. То есть термин "карбоцикл", "карбоциклический" или "карбоциклический" включает, без ограничения, циклоалкил и циклоалкенил. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, инданил, адамантил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительными карбоциклами, если не указано иное, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, инданил и тетрагидронафтил. Мостиковое кольцо воз-

никает, когда один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Отмечается, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, то заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Кроме того, термин "карбоциклил", включая "циклоалкил" и "циклоалкенил", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащий в общей сложности от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольца, и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



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

Используемый в настоящем документе термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной карбоциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, соединенное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным или частично ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная в настоящем документе, может быть замещена на любом атоме углерода, если полученное соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но не ограничиваются ими, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

Используемый в настоящем документе термин "арил", используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы, относится к моноциклическим или полициклическим (включая бициклические и трициклические) ароматическим углеводородам, включая, например, фенил, нафтил, антраценил и фенантринил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). В одном варианте выполнения изобретения термин "арил" обозначает моноциклические и бициклические ароматические группы, содержащие от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (такие как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил). Например, "C₆ или C₁₀ арил" или "C₆₋₁₀арил" относится к фенилу и нафтилу. Если не указано иное, "арил", "C₆ или C₁₀ арил", "C₆₋₁₀арил" или "ароматический остаток" могут быть незамещенными или замещенными от 1 до 5 группами, предпочтительно от 1 до 3 группами, выбранными из -OH, -OCH₃, -Cl, -F, -Br, -I, -CN, -NO₂, -NH₂, -N(CH₃)H, -N(CH₃)₂, -CF₃, -OCF₃, -C(O)CH₃, -SCH₃, -S(O)CH₃, -S(O)₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CO₂H и -CO₂CH₃.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" предназначен для обозначения стабильного 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного моноциклического или 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членного полициклического (включая бициклическое и трициклическое) гетероциклического кольца, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включает любую полициклическую группу, в которой любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с карбоциклическим или арильным (например, бензольным) кольцом. То есть термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" включает неароматические кольцевые системы, такие как гетероциклоалкил и гетероциклоалкенил. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е. N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Гетероциклические кольца, описанные в настоящем документе, могут быть замещены на атоме углерода или на атоме азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле необязательно может быть кватернизован. Предпочтительно, если общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются соседними друг с другом. Особенно предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле было не более чем 1.

Примеры гетероциклила включают, без ограничения, азетидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, пиперонил, пиранил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагид-

рохинолинил, морфолинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран.

Используемый в настоящем документе термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано с вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензо, когда второе кольцо является карбоциклом).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к своей боковой группе у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к стабильной структуре. Описанная в настоящем документе бициклическая гетероциклическая группа может быть замещена на атоме углерода или на атоме азота, если полученное соединение является стабильным. Предпочтительно, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, тогда эти гетероатомы не являются соседними друг с другом. Особенно предпочтительно, чтобы общее число атомов S и O в ароматическом гетероцикле было не более чем 1. Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо возникает, когда один или несколько, предпочтительно от одного до трех, атомов (т.е. C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Отмечается, что мостик всегда превращает моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

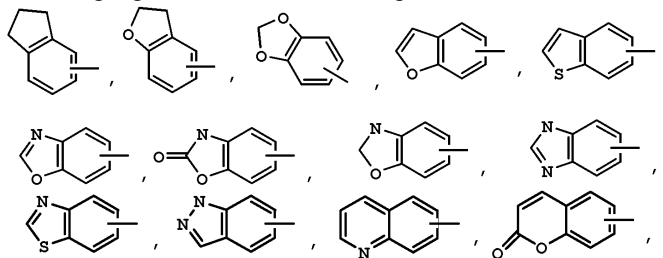
Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических (включая бициклические и трициклические) ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный член кольца, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирроил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (т.е. N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если определено). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (т.е. N \rightarrow O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

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

Примеры 5-10-членного гетероарила включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, тиазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил,

октагидроизохинолинил, изоксазолопиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолпиридинил, оксазолопиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил. Примеры 5-6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, триазолил, триазинил и триазолил.

Если не указано иное, "карбоцикллил" или "гетероцикллил" включает от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, таким как арильное, циклоалкильное, гетероарильное или циклогетероалкильное кольца, например:



и может быть необязательно замещен через доступные атомы углерода 1, 2 или 3 группами, выбранными из водорода, галогена, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, ариалалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидроксид, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокрбонила, алкоксикарбонила, аминокрбонила, алкилкарбонилалокси, арилкарбонилалокси, алкилкарбонилаламино, арилкарбонилаламино, арилсульфинила, арилсульфинилалокси, арилсульфонилаламино и арилсульфонилаламинокрбонила и/или любым из алкильных заместителей, изложенных в настоящем документе.

В соответствии с соглашением, применяющимся в данной области техники, связь, указываемая жирной линией, такой как \sphericalangle , как используется в структурных формулах в настоящем документе, изображает связь, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к структуре ядра или основной цепи.

В соответствии с соглашением, применяющимся в данной области техники, волнистая связь в структурной формуле, такая как $\overset{Z}{\curvearrowright} Y'$, используется для обозначения стереогенного центра атома углерода, к которому присоединены X' , Y' и Z' , и предназначена для представления обоих энантиомеров на одной фигуре. То есть структурная формула с такой волнистой связью обозначает каждый из энантиомеров индивидуально, такие как $\overset{Z'}{\curvearrowright} Y'$ или $\overset{Z'}{\curvearrowleft} Y'$, а также их рацемическую смесь.

В настоящем документе подразумевается, что если карбоциклический или гетероциклический фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к указанному субстрату через различные атомы кольца и конкретная точка присоединения не обозначается, то предполагаются все возможные точки, будь то через атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например, термин "пиридил" означает 2-, 3- или 4-пиридил, термин "тиенил" означает 2- или 3-тиенил и т.д.

Когда пунктирное кольцо используется внутри кольцевой структуры, это указывает на то, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной.

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

Специалист в данной области поймет, что заместители и другие фрагменты соединений по настоящему изобретению должны выбираться так, чтобы обеспечивать соединение, которое является достаточно стабильным для того, чтобы предоставить фармацевтически полезное соединение, которое может быть составлено в приемлемо стабильную фармацевтическую композицию. Соединения по настоящему изобретению, которые обладают такой стабильностью, рассматриваются как подпадающие под объем настоящего изобретения.

Термин "противоион" используется для обозначения отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат. Термин "ион металла" относится к ионам щелочных металлов, таким как ионы натрия, калия или лития, и ионам щелочноземельных металлов, таким как магний и кальций, а также цинку и алюминию.

Используемый в настоящем документе термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один

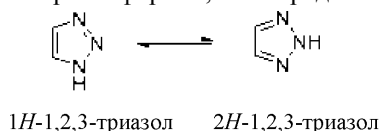
атом водорода заменен неводородной группой при условии, что нормальные валентности сохраняются и что замещение приводит к стабильному соединению. Когда заместителем является кето (т.е. =O), тогда два атома водорода на атоме замещены. Кетозаместители не присутствуют в ароматических фрагментах. Когда говорят, что кольцевая система (например, карбоциклическая или гетероциклическая) замещена карбонильной группой или двойной связью, подразумевается, что карбонильная группа или двойная связь являются частью (т.е. находятся в пределах) кольца. Кольцевые двойные связи, как используется в настоящем документе, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя соседними кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В тех случаях, когда в соединениях по настоящему изобретению присутствуют атомы азота (например, амины), они могут быть превращены в N-оксиды путем обработки окислителем (например, mCPBA и/или пероксидами водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что показанные и заявленные атомы азота охватывают как показанный азот, так и его N-оксидное (N→O) производное.

Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в любом компоненте или формуле для соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа замещена 0, 1, 2 или 3 группами R, тогда указанная группа будет незамещенной, когда она замещена группой 0 R, или будет замещенной вплоть до тремя группами R, и в каждом случае R выбирается независимо от определения R.

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

Используемый в настоящем документе термин "таутомер" относится к каждому из двух или более изомеров соединения, которые существуют вместе в равновесии и легко взаимозаменяются путем миграции атома или группы в молекуле. Например, специалист в данной области легко поймет, что 1,2,3-триазол существует в двух таутомерных формах, как определено выше:



Таким образом, это раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже когда структура изображает только один из них.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

Соединения по настоящему изобретению могут присутствовать в виде солей, которые также входят в объем данного изобретения. Фармацевтически приемлемые соли являются предпочтительными. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм этих соединений в виде свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, являются предпочтительными. Списки подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990), раскрытие которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Если соединения по настоящему изобретению имеют, например, по меньшей мере один основной центр, то они могут образовывать соли присоединения кислоты. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как минеральные кислоты, например серная кислота, фосфорная кислота или галогеноводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алкан-карбоновые кислоты с 1-4 атомами углерода, например уксусная кислота, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном в виде хлоруксусной кислоты, такими как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такими как гидроксикарбоновые кислоты, например аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такими как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота, или лизин, или аргинин), или бензойная кислота, или с органическими сульфокислотами, такими как (C₁-C₄)алкил или арилсульфокислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например, галогеном, например метил- или п-толуолсульфоновой кислотой. Соответствующие кислотно-аддитивные соли также могут быть получены

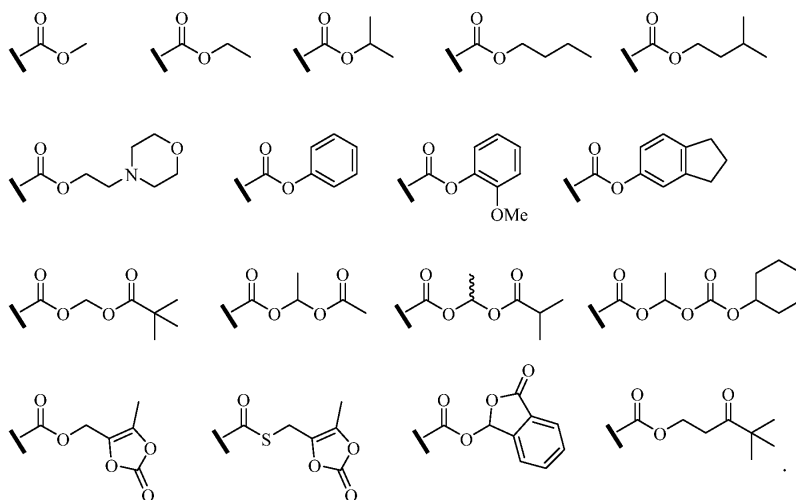
ны, если требуется, с дополнительно присутствующим основным центром. Соединения по настоящему изобретению, имеющие по меньшей мере одну кислотную группу (например, COOH), также могут образовывать соли с основаниями. Подходящими солями с основаниями являются, например, соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия или магния, или соли с аммиаком или органическим амином, таким как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или три-низший алкиламин, например этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметилпропиламин, или моно-, ди- или тригидрокси-низший алкиламин, например моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут образовываться соответствующие внутренние соли. Также включены соли, которые не подходят для фармацевтического применения, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат основную группу, включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

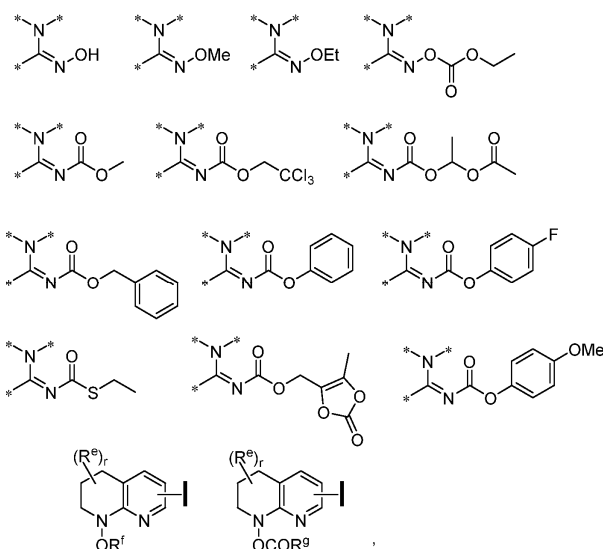
Предпочтительные соли соединений формулы (I), которые содержат кислотную группу, включают соли натрия, калия и магния и фармацевтически приемлемые органические амины.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет превращаться *in vivo* с получением биологически активного агента, является пролекарством в пределах объема и сущности изобретения. Используемый в настоящем документе термин "пролекарство" охватывает как пролекарства на основе остатка карбоновой кислоты, т.е. "пролекарственные сложные эфиры", так и пролекарства на основе фрагмента миметиков аргинина, т.е. "пролекарства миметиков аргинина". Такие пролекарства предпочтительно вводят перорально, поскольку во многих случаях гидролиз происходит, главным образом, под влиянием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано там, где сложный эфир *per se* является активным, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови.

Соединения по настоящему изобретению содержат карбоксигруппу, которая может образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат пролекарствами, т.е. "пролекарственные сложные эфиры", будучи гидролизованными в организме с образованием соединений по настоящему изобретению *per se*. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений по настоящему изобретению включают от C₁ до C₆ алкил, от C₁ до C₆ алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), от C₁ до C₆ алкоксикарбонилокси, от C₁ до C₆ алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)метил) и другие хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области пенициллина и цефалоспорина. Такие сложные эфиры могут быть получены обычными способами, известными в данной области техники. "Пролекарственные сложные эфиры" могут быть получены взаимодействием фрагмента карбоновой кислоты соединений по настоящему изобретению с алкиловым или ариловым спиртом, галогенидом или сульфонатом с применением процедур, известных специалистам в данной области техники. Примеры таких пролекарственных сложных эфиров включают:

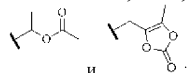


Соединения по настоящему изобретению содержат миметики аргинина, которые могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые служат пролекарствами, т.е. "пролекарства миметиков аргинина", путем гидролиза в организме с образованием соединений по настоящему изобретению *per se*. Типичные примеры пролекарств миметиков аргинина включают:



где одна из звездочек в каждом из фрагментов миметиков аргинина является точкой присоединения к исходной молекуле, а две другие звездочки представляют собой водород;

$R^f = \text{H, Me, Et, COOEt}$; $R^g = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CCl}_3$, фенил, 4-фторфенил, 4-метоксифенил, бензил,



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

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

Кроме того, в данной области техники хорошо известны различные формы пролекарств. Для примеров таких пролекарственных производных см.:

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

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

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

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

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

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, V. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA и Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Предполагается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в настоящих 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 меченые соединения по изобретению, как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого в других случаях. Такие соединения имеют множество потенциальных применений, например, в качестве стандартов и реагентов при определении способности потенциального фармацевтического соединения связываться с целевыми белками или рецепторами или для визуализации соединений данного изобретения, связанных с биологическими рецепторами *in vivo* или *in vitro*.

"Стабильное соединение" и "стабильная структура" предназначены для обозначения соединения, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с необходимой степенью чистоты и превращение в эффективный терапевтический агент. Предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению не содержали группу N-галоген, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ или $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

Термин "сольват" означает физическую ассоциацию соединения по данному изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя, будь то органическим или неорганическим. Эта физическая ассоциация включает водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько, предпочтительно от одной до трех, молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Соль-

ват" охватывает как растворенную фазу, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации, в целом, известны в данной области техники.

Сокращения, используемые в данном документе, определены следующим образом:

- "1×" - один раз,
- "2×" - два раза,
- "3×" - три раза,
- "°C" - градусы Цельсия,
- "экв." - эквивалент или эквиваленты,
- "г" - грамм или граммы,
- "мг" - миллиграмм или миллиграммы,
- "л" - литр или литры,
- "мл" - миллилитр или миллилитры,
- "мкл" - микролитр или микролитры,
- "н." - нормальный,
- "М" - молярный,
- "ммоль" - миллимоль или миллимоли,
- "мин" - минута или минуты,
- "ч" - час или часы,
- "к.т." - комнатная температура,
- "ГДК" - круглодонная колба,
- "атм" - атмосфера,
- "psi" - фунты на квадратный дюйм,
- "конц." – концентрированный,
- "RCM" - метатезис с замыканием кольца,
- "насыщ." или "нас-ный" - насыщенный,
- "SFC" - сверхкритическая хроматография,
- "ММ" - молекулярная масса,
- "т.п." - точка плавления,
- "э.и." - энантиомерный избыток,
- "MS" или "Mass Spec" - масс-спектрометрия,
- "ESI" - электрораспылительная ионизационная масс-спектрометрия,
- "HR" - высокое разрешение,
- "HRMS" - масс-спектрометрия высокого разрешения,
- "LCMS" - жидкостная хроматография с масс-спектрометрией,
- "HPLC" - жидкостная хроматография высокого давления,
- "ОФ HPLC" - обращенно-фазовая HPLC,
- "TLC" или "tlc" - тонкослойная хроматография,
- "ЯМР" - спектроскопия ядерного магнитного резонанса,
- "nOe" - спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера,
- "¹H" - протон,
- "δ" - дельта,
- "s" - синглет,
- "d" - дублет,
- "t" - триплет,
- "q" - квартет,
- "m" - мультиплет,
- "br" - широкий,
- "Гц" - герц,
- "α", "β", "R", "S", "E" и "Z" - стереохимические обозначения, знакомые специалисту в данной области техники,
- Me - метил,
- Et - этил,
- Pr - пропил,
- i-Pr - изопропил,
- Bu - бутил,
- i-Bu - изобутил,
- t-Bu - трет-бутил,
- Ph - фенил,
- Bn - бензил,
- Woc или WOC - трет-бутилоксикарбонил,

Вос₂O - ди-трет-бутилдикарбонат,
 ACN - ацетонитрил,
 AcOH или HOAc - уксусная кислота,
 AlCl₃ - хлорид алюминия,
 AIBN - азо-бис-изобутиронитрил,
 BBr₃ - трибромид бора,
 BCl₃ - трихлорид бора,
 ВЕМР - 2-трет-бутилимино-2-диэтиламино-1,3-диметилпергидро-1,3,2-диазафосфорин,
 реагент ВОР - бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат,
 Реагент Бёрджесса - 1-метокси-N-триэтиламмониосульфонилметанимидат,
 CBz - карбобензилокси,
 DCM или CH₂Cl₂ - дихлорметан,
 CH₃CN или ACN - ацетонитрил,
 CDCl₃ - дейтерохлороформ,
 CHCl₃ - хлороформ,
 mCPBA или m-CPBA - мета-хлорпербензойная кислота,
 Cs₂CO₃ - карбонат цезия,
 Cu(OAc)₂ - ацетат меди(II),
 Cy₂HMe - N-циклогексил-N-метилциклогексанамин,
 DBU - 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен,
 DCE - 1,2-дихлорэтан,
 DEA - диэтиламин,
 DMP или периодинан Десса-Мартина - 1,1,1-трис-(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бенизидоксол-3-(1H)-он,
 DIC или DIPCDI - диизопропилкарбодиимид,
 DIEA, DIPEA или основание Хунига - диизопропилэтиламин,
 DMAP - 4-диметиламинопиридин,
 DME - 1,2-диметоксиэтан,
 DMF - диметилформамид,
 ДМСО - диметилсульфоксид,
 кДНК - комплементарная ДНК,
 Dppp - (R)-(+)-1,2-бис-(дифенилфосфино)пропан,
 DuPhos - (+)-1,2-бис-((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол,
 EDC - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид,
 EDCI - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид,
 ЭДТА - этилендиаминтетрауксусная кислота,
 (S,S)-EtDuPhosRh(I) - (+)-1,2-бис-((2S,5S)-2,5-диэтилфосфолано)бензол(1,5-циклооктадиен)родия(I)
 трифторметансульфонат,
 Et₃N или TEA - триэтиламин,
 EtOAc - этилацетат,
 Et₂O - диэтиловый эфир,
 EtOH - этанол,
 GMF - фильтр из стекловолокна,
 Grubbs II - (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(фенилметилен)-(трициклогексилфосфин)рутений,
 HCl - соляная кислота,
 HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат,
 HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)пипераксин-1-этансульфоновая кислота,
 Hex - гексаны,
 НОВт или НОВТ - 1-гидроксибензотриазол,
 H₂O₂ - перексид водорода,
 IBX - 2-йодоксибензойная кислота,
 H₂SO₄ - серная кислота,
 Реагент Джонса - CrO₃ в водной H₂SO₄, 2 M,
 K₂CO₃ - карбонат калия,
 K₂HPO₄ - двухосновный фосфат калия,
 KOAc - ацетат калия,
 K₃PO₄ - фосфат калия,
 LAlH - литийалюминийгидрид,
 LG - уходящая группа,
 LiOH - гидроксид лития,
 MeOH - метанол,

MgSO_4 - сульфат магния,
 MsCl - метансульфонилхлорид,
 MsOH или MSA - метилсульфоная кислота,
 NaCl - хлорид натрия,
 NaH - гидрид натрия,
 NaHCO_3 - бикарбонат натрия,
 Na_2CO_3 - карбонат натрия,
 NaOH - гидроксид натрия,
 Na_2SO_3 - сульфит натрия,
 Na_2SO_4 - натрия сульфат,
 NBS - N-бромсукцинимид,
 NCS - N-хлорсукцинимид,
 NH_3 - аммиак,
 NH_4Cl - хлорид аммония,
 NH_4OH - гидроксид аммония,
 NH_4COOH - формиат аммония,
 HMM - N-метилморфолин,
 OTf - трифлат или трифторметансульфонат,
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ - трис-(добензилиденацетон)дипалладий(0),
 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - ацетат палладия(II),
 Pd/C - палладий на углероде,
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ - [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II),
 Ph_3PCl_2 - трифенилфосфина дихлорид,
 PG - защитная группа,
 POCl_3 - оксихлорид фосфора,
 PPTS - пиридиния п-толуолсульфонат,
 $i\text{-PrOH}$ или IPA - изопропанол,
 PS - полистирол,
 PtO_2 - оксид платины,
 к.т. - комнатная температура,
 SEM-Cl - 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид,
 SiO_2 - оксид кремния,
 SnCl_2 - хлорид олова(II),
 TBAI - тетра-н-бутиламмония йодид,
 TFA - трифторуксусная кислота,
 THF - тетрагидрофуран,
 TMSCHN_2 - триметилсилилдиазометан,
 T_3P - ангидрид пропанфосфоновой кислоты,
 TRIS - трис-(гидроксиметил)аминометан,
 $p\text{TsOH}$ - п-толуолсульфокислота,
 TsCl - п-толуолсульфонилхлорид.

IV. Способы получения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалисту в области органического синтеза, с использованием способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариаций, которые использовали специалисты в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже. Все ссылки, цитируемые в данном документе, включены в полном объеме посредством ссылки. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, подходящих для используемых реагентов и материалов и подходящих для превращений, на которые влияют. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предлагаемому превращению. Иногда требуется принять решение и изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса перед другой для того, чтобы получить желаемое соединение по изобретению. Ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и тогда необходимо использовать альтернативные способы. Также следует признать, что другим важным соображением при планировании любого пути синтеза в этой области является разумный выбор защитной группы, применяемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в этом изобретении. Особенно полезный сборник синтетических способов, которые могут быть применены к получению соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition VCH, New York (1999).

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методов, описанных в этом разделе. Реакции проводят в растворителях, соответствующих применяемым реа-

гентам и материалам, и подходят для осуществляемых превращений. Кроме того, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакции, включая растворитель, реакционную атмосферу, температуру реакции, продолжительность эксперимента и процедуры обработки, выбраны в качестве условий, стандартных для этой реакции, что должно быть легко признано специалистом в данной области. Специалист в области органического синтеза понимает, что функциональность, присутствующая в различных частях эдиктной молекулы, должна быть совместимой с предлагаемыми реагентами и реакциями. Не все соединения формулы (I), попадающие в данный класс, могут быть совместимы с некоторыми условиями реакции, необходимыми в некоторых из описанных способов. Такие ограничения для заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и необходимо использовать альтернативные способы. Особенно полезный сборник синтетических способов, которые могут быть применимы к получению соединений по настоящему изобретению, можно найти в Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition VCH, New York (1999).

Общие схемы.

Соединения по настоящему изобретению, представленные формулой (I'), могут быть получены в соответствии с общими способами, показанными на схемах 1-7. Соединения, в которых L=N и M=C, могут быть получены, как показано на схеме 1, начиная с бромида 1. Добавление аза-Михаэля 1 к ненасыщенному сложному эфиру 2 может дать сложный эфир 3. Соединение 3 затем может быть соединено с соответствующим алкеном, таким как 4, с использованием стандартных условий сочетания по Хеку (Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Le Callonnes, F.; Fouquet, E. *Tetrahedron* 2011 (57), 2815-2831) с получением сложного эфира 5. Восстановление нафтиридина и алкена с последующим снятием защиты со сложного эфира может привести к получению соединений формулы (I'). Специалистам в данной области будет очевидно, что отдельные стереоизомеры могут быть получены препаративными очистками с помощью хиральной HPLC или SFC подходящих промежуточных соединений из этой последовательности (таких как 3 или 5) или конечных кислот формулы (I').

Схема 1

Общая схема получения формулы (I'), где L=N и M=C

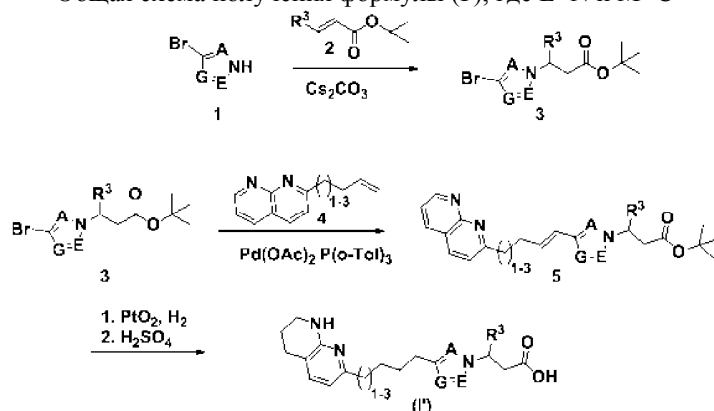
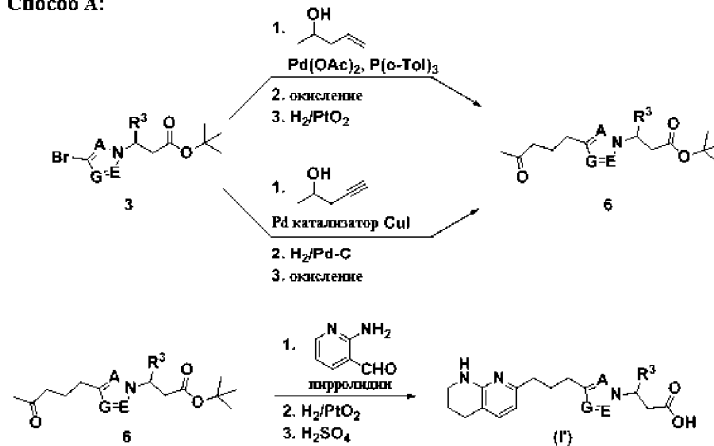


Схема 2 описывает синтез соединений формулы (I'), где M=C, L=N и $=(\text{CH}_2)_3$. Таким образом, как показано в способе А, бромид 3 можно связать с подходящим алкеном, примером которого является 4-гидрокси-1-бутен на схеме 2, по протоколу сочетания по Хеку в присутствии ацетата палладия и фосфинового лиганда. Последующее окисление спирта и восстановление двойной связи может дать кетон 6. Кетон 6 может быть альтернативно получен путем сочетания по Соногашира бромида 3 с подходящим алкином, примером которого является 4-гидрокси-1-бутин на схеме 2, с последующим восстановлением тройной связи и окислением спирта до кетона. Конденсация 6 с 2-амино-3-формилпиридином в условиях Фридлендера (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):2652-71) может привести к соответствующему нафтиридину, который при частичном восстановлении и снятии защиты со сложного эфира может давать соединения формулы (I'). Альтернативный способ получения соединений формулы (I') показан на схеме 2, способ В, где в отличие от способа А сочетание по Соногашира и образование нафтиридинового кольца предшествуют реакции аза-Михаэля. Таким образом, N-Восзащищенный бромид 7 может быть трансформирован в 8 с использованием протокола, описанного для способа А. Впоследствии, образование нафтиридинового кольца по Фридлендеру, как описано ранее, с последующим частичным восстановлением нафтиридинового кольца и удалением группы Вос может привести к 9. Аза-Михаэль в основных условиях и при гидролизе сложных эфиров может приводить к соединениям формулы (I').

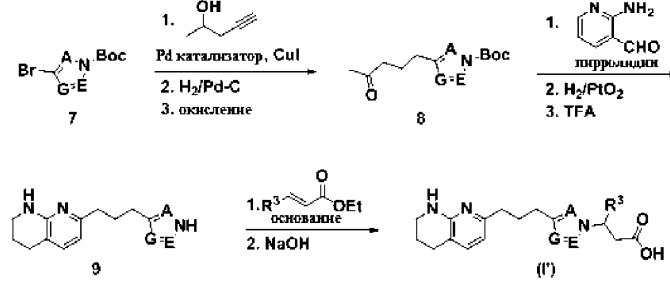
Схема 2

Общий способ получения формулы (I'), где X=(CH₂)₃, L=N, M=C

Способ А:

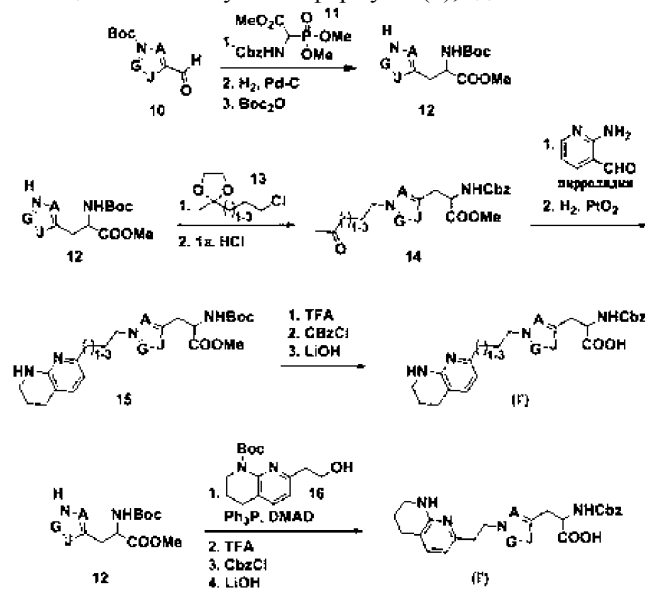


Способ В:



Соединения формулы (I'), где $M=N$, $L=C$ и $R^4 \neq H$, могут быть синтезированы, как показано на схеме 3, где в качестве примера показано соединение, где $R^4 = \text{NHCBz}$. Конденсация альдегида 10 с подходящим R^4 -замещенным реагентом Хорнера-Эммонса (11) с последующим восстановлением алкена и повторной защитой амина может привести к промежуточному соединению 12. N-алкилирование 12 хлоридом 13 с последующим расщеплением кетала может привести к кетону 14. Последующее образование нафтиридинового кольца посредством конденсации Фридлиндера с последующим частичным восстановлением может привести к 15. Трехэтапная последовательность, которая удаляет Boc -группу, повторно функционализирует первичный амин путем взаимодействия с CbzCl и гидролизует полученный сложный эфир, может приводить к соединениям формулы (I'). Соединения формулы (I'), где $X=(\text{CH}_2)_2$, можно получить путем сочетания по Мицунобу со спиртом 16 с последующим снятием защиты с Boc -групп, ацилированием свободного амина CbzCl и окончательным гидролизом сложного эфира. Используя любой из способов, показанных на схеме 3, также можно получить доступ к соединениям формулы (I'), где $X=(\text{CH}_2)_{3-6}$.

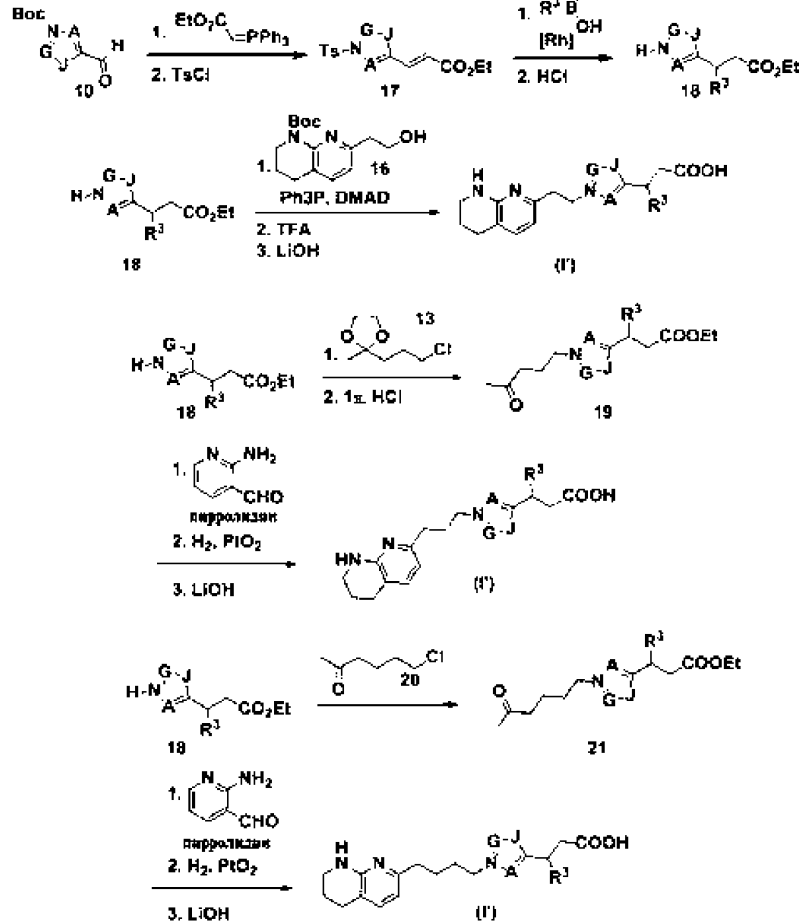
Схема 3

Общая схема получения формулы (I'), где $L=C$ и $M=N$ 

Соединения формулы (I'), где $M=N$, $L=C$ и $R^3 \neq H$, могут быть получены, начиная с альдегида 10. Конденсация 10 с подходящим фосфорным реагентом может привести к соответствующему ненасыщенному сложному эфиру, который можно защитить (например, тозилной группой) с получением 17. Реакция Хаяси (Hayashi, T. Synlett 2001, 879-887) с подходящей бороновой кислотой в присутствии родиевого катализатора добавляет группу R^3 конъюгатным способом, приводя к 18 после удаления защитной группы. Дальнейшая функционализация, как было описано ранее для установки желаемого имитатора аргинина, включающего линкеры различной длины, может приводить к соединениям формулы (I').

Схема 4

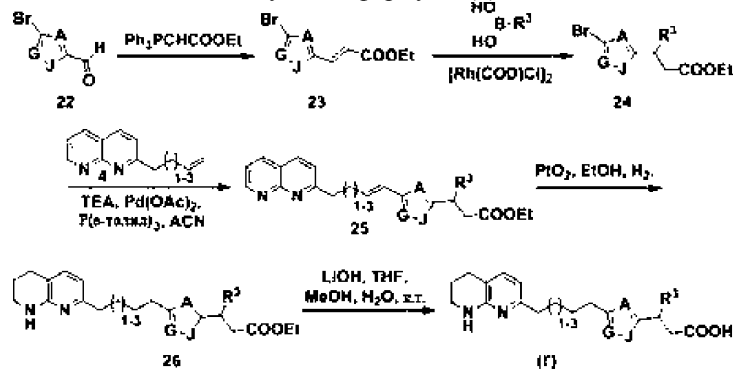
Общая схема получения формулы (I'), где $X=(CH_2)_{2-4}$, $L=C$, $M=N$



Соединения формулы (I'), где $L=M=C$ и $R^3 \neq H$, могут быть синтезированы, как показано на схеме 5, с использованием способов, описанных в предыдущих схемах.

Схема 5

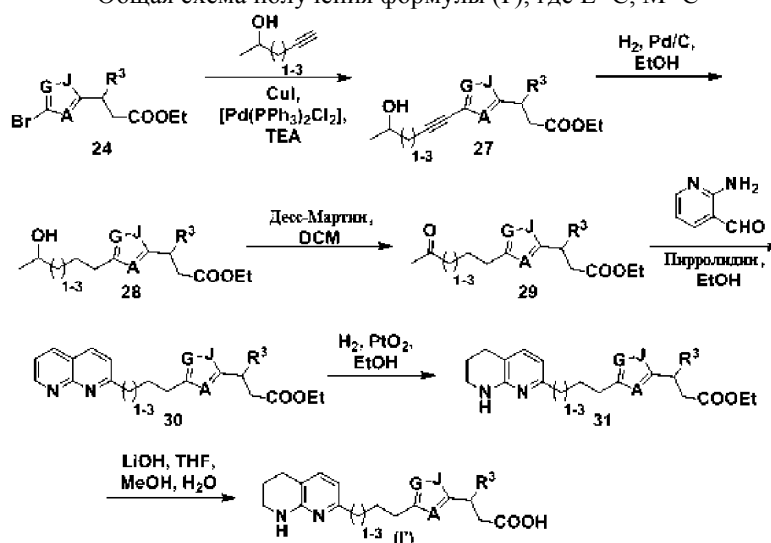
Общая схема получения формулы (I'), где $L=C$, $M=C$



На схеме 6 описан синтез соединений формулы (I'), где $L=M=C$ и $R^3 \neq H$, которые могут быть получены с использованием способов, аналогичных описанным на схеме 2.

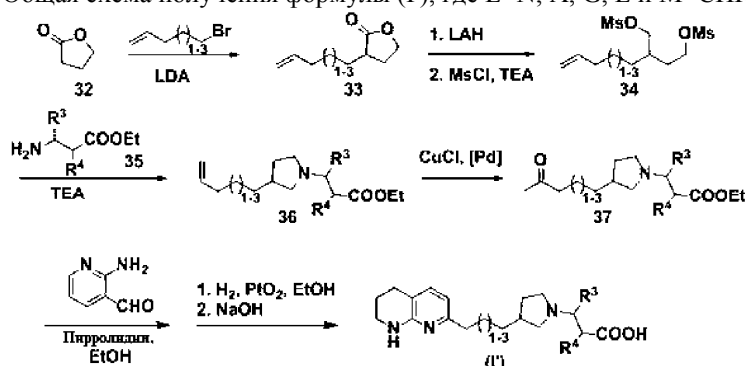
Схема 6

Общая схема получения формулы (I'), где L=C, M=C



На схеме 7 представлен синтез соединений формулы (I'), где L=N и A, G, E, M представляют собой CHR^{6b}. Депротонирование и алкилирование γ -бутиролактона (32) с последующим восстановительным раскрытием кольца может дать диол, который может быть превращен в бис-мезилат 34. Другие уходящие группы, такие как тозилат, хлорид или бромид, также могут быть использованы вместо мезилата для облегчения последующего образования пирролидинового кольца с 2-аминоэфиром 35. Аминоэфиры, такие как 35, 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). Окисление по Вакеру образующегося алкена (36) с последующими дополнительными превращениями, аналогичными описанным ранее, может привести к соединениям формулы (I').

Схема 7

Общая схема получения формулы (I'), где L=N; A, G, E и M=CHR^{6b}

Примеры

Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстрации, в качестве частичного объема и конкретных вариантов выполнения изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и общепринятые значения, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные в настоящем документе, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, раскрытых в настоящем документе, или могут быть получены с их использованием.

При необходимости, реакции проводили в атмосфере сухого азота (или аргона). Для безводных реакций использовали растворители DRISOLV® от EM. Для других реакций использовали растворители класса ЧДА или HPLC. Если не указано иное, все коммерчески полученные реагенты использовались в том виде, в котором они были получены.

Методики HPLC/MS и препаративной/аналитической HPLC, применяемые для характеристики или очистки примеров.

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 ppm от тетраметилсилана с резонансом растворителя в качестве внутреннего стандарта. Спектральные данные ¹H ЯМР обычно представлены следующим образом: химический сдвиг, кратность (s = синглет, br s = широкий синглет, d = дублет, dd = дублет дублетов, t = триплет, q = квартет, sep = септет, m = мультиплет, app = кажущийся), константы связи (Гц) и интеграция.

Термин HPLC относится к высокоэффективному жидкостному хроматографическому инструменту Shimadzu с одним из следующих методов:

HPLC-1: колонка Sunfire C18 (4,6×150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем удерживание 3 мин при 100% В. Подвижная фаза А: 0,05% TFA в вода:CH₃CN (95:5); подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN:вода (95:5); буфер TFA pH 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254, 220 нм.

HPLC-2: XBridge Phenyl (4,6×150 мм) 3,5 мкм, градиент от 10 до 100% В:А в течение 12 мин, затем удерживание 3 мин при 100% В. Подвижная фаза А: 0,05% TFA в вода:CH₃CN (95:5); подвижная фаза В: 0,05% TFA в CH₃CN:вода (95:5), буфер TFA pH 2,5; скорость потока: 1 мл/мин; длина волны: 254, 220 нм.

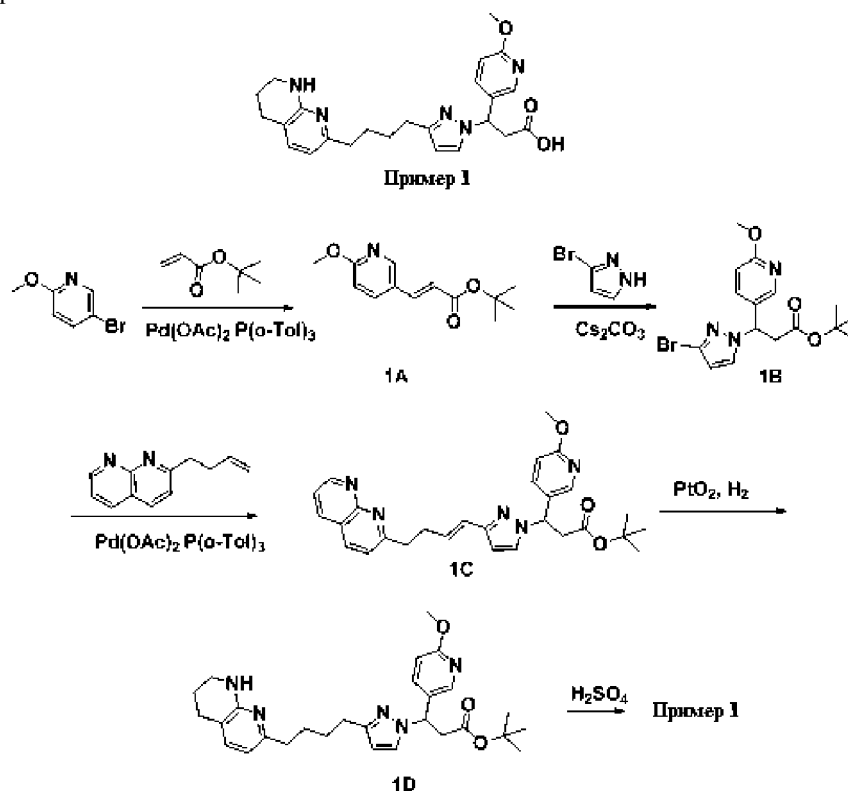
HPLC-3: Chiralpak AD-H, 4,6×250 мм, 5 мкм. Подвижная фаза: 30% EtOH-гептан (1:1)/70% CO₂; скорость потока: 40 мл/мин, 100 бар, 35°C; длина волны: 220 нм.

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc; подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 10 mM NH₄OAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 CH₃CN:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 CH₃CN:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем удерживание 0,75 мин при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 1.

(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1Н-пирозол-1-ил)пропановая кислота



Пример 1А.

Раствор 5-бром-2-метоксипиридина (2,5 г, 13,30 ммоль), трет-бутилакрилата (6,75 мл, 46,5 ммоль), триэтиламина (5,00 мл, 35,9 ммоль), ацетата палладия(II) (0,336 г, 1,498 ммоль) и три-о-толилфосфина (0,673 г, 2,211 ммоль) в MeCN (3,09 мл) дегазировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, добавляли толуол (10 мл) и смесь концентрировали. Добавляли простой эфир и смесь фильтровали через слой силикагеля с элюированием простым эфиром. Растворитель удаляли и остаток очищали флэш-хроматографией (от 0 до 60% этилацетат/гексаны) с получением примера 1А (1,125 г, 4,78 ммоль, выход 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS (ES): m/z 236.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.49 (d, J=15.8 Гц, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 6.95 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.24 (d, J=16.1 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

Пример 1В.

К раствору 3-бром-1Н-пиразола (94 мг, 0,638 ммоль) и карбоната цезия (208 мг, 0,638 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) в атмосфере Ar добавляли пример 1А (150 мг, 0,638 ммоль) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 80°C в течение 60 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (20 мл). Объединенную органическую фазу сушили (безводный MgSO₄) и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 20% этилацетат/гексаны) с получением примера 1В (126,5 мг, 0,331 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.21-8.10 (m, 1H), 7.64 (dd, J=8.7, 2.6 Гц, 1H), 7.32 (d, J=2.2 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.26 (d, J=2.5 Гц, 1H), 5.65 (dd, J=8.8, 6.3 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.38 (s, 9H).

Пример 1С.

Раствор примера 1В (25 мг, 0,065 ммоль), 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридина (12,05 мг, 0,065 ммоль), триэтиламина (0,025 мл, 0,177 ммоль), ацетата палладия(II) (1,655 мг, 7,37 мкмоль) и три-о-толилфосфина (3,31 мг, 10,88 мкмоль) в ACN (0,6 мл) дегазировали Ar в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением примера 1С (22,7 мг, 0,047 ммоль, выход 72%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ES): m/z 486.1 [M+H]⁺.

Пример 1D.

Раствор примера 1С (20 мг, 0,041 ммоль) и PtO₂ (1,871 мг, 8,24 мкмоль) в EtOH (0,4 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм) в течение 16 ч. После фильтрования на слое CELITE® его концентрировали с получением примера 1D (20,2 мг, 0,041 ммоль, выход 100%) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 492.1 [M+H]⁺.

Пример 1.

К раствору примера 1D (20 мг, 0,041 ммоль) добавляли серную кислоту (3 М водн.) (0,098 мл, 0,297 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH 6, используя 50% водн. NaOH. Реакционную смесь экстрагировали CHCl₃ (3×) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали препаративной LC/MS (колодка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением примера 1 (11,4 мг, 0,026 ммоль, выход 64%).

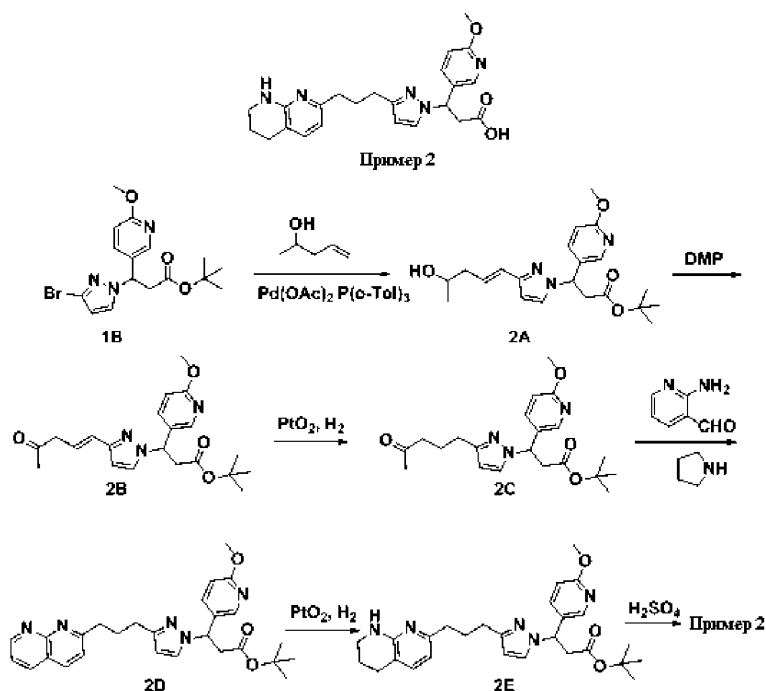
LC/MS (m/z)=436.0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.76-7.56 (m, 2H), 7.05 (d, J=12 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.24 (d, J=12 Гц, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.76-5.66 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.50-2.47 (m, 4H), 2.42 (br. s., 1H), 1.91 (s, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.53 (br. s., 4H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 6,0; α_vβ₃ человека IC₅₀ (нМ) = 2,4; α_vβ₅ человека IC₅₀ (нМ) = 1,5; α_vβ₈ человека IC₅₀ (нМ) = 262.

Пример 2.

(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Пример 2А.

Раствор 1В (50 мг, 0,131 ммоль), пент-4-ен-2-ола (0,047 мл, 0,458 ммоль), триэтиламина (0,049 мл, 0,353 ммоль), ацетата палладия(II) (3,31 мг, 0,015 ммоль) и три-о-толилфосфина (6,62 мг, 0,022 ммоль) в АСN (1,3 мл) дегазировали Аг в течение 10 мин. Затем смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Неочищенную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 0 до 50% этилацетат/гексаны) с получением примера 2А (29,1 мг, 0,075 ммоль, выход 58%) в виде желтого твердого вещества.

LCMS (ES): m/z 388.3 [M+H]⁺.

Пример 2В.

К раствору примера 2А (29 мг, 0,075 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десса-Мартина (38,1 мг, 0,090 ммоль). Смесь разбавляли Et₂O и фильтровали через слой CELITE® и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 30% этилацетат/гексаны) с получением примера 2В (20 мг, 0,052 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ES): m/z 386.1 [M+H]⁺.

Пример 2С.

Раствор примера 2В (20 мг, 0,052 ммоль) и PtO₂ (2,357 мг, 10,38 мкмоль) в EtOH (0,4 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 16 ч. После фильтрования на слое CELITE® смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 388.1 [M+H]⁺.

Пример 2D.

К раствору примера 2С (20 мг, 0,052 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,1 мл) и MeOH (0,300 мл) добавляли пирролидин (1,2 экв., 9,4 мкл) с последующим добавлением 2-аминоникотинальдегида (6,30 мг, 0,052 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением примера 2D (24,4 мг, 0,052 ммоль, выход 100%) в виде темно-коричневого масла. Соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 444.2 [M+H]⁺.

Пример 2Е.

Раствор примера 2D (24 мг, 0,051 ммоль) и PtO₂ (2,302 мг, 10,14 мкмоль) в EtOH (0,4 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) (0,102 мг, 0,051 ммоль) в течение 16 ч. После фильтрования на слое CELITE® и концентрирования Пример 2Е выделяли в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 478.1 [M+H]⁺.

Пример 2.

К раствору примера 2Е (24,2 мг, 0,051 ммоль) в этилацетате (0,2 мл) добавляли серную кислоту (3 M водн., 0,122 мл, 0,370 ммоль). Водный слой отделяли и перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и доводили до pH 6, используя 50% водн. NaOH. Реакционную смесь экстрагировали CHCl₃ (3×) и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали препаративной LC/MS

при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 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: 10-50% В в течение 30 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин с выходом примера 2 (4,9 мг, 0,012 ммоль, выход 23%).

LCMS (ES): m/z 422.0 $[M+H]^+$.

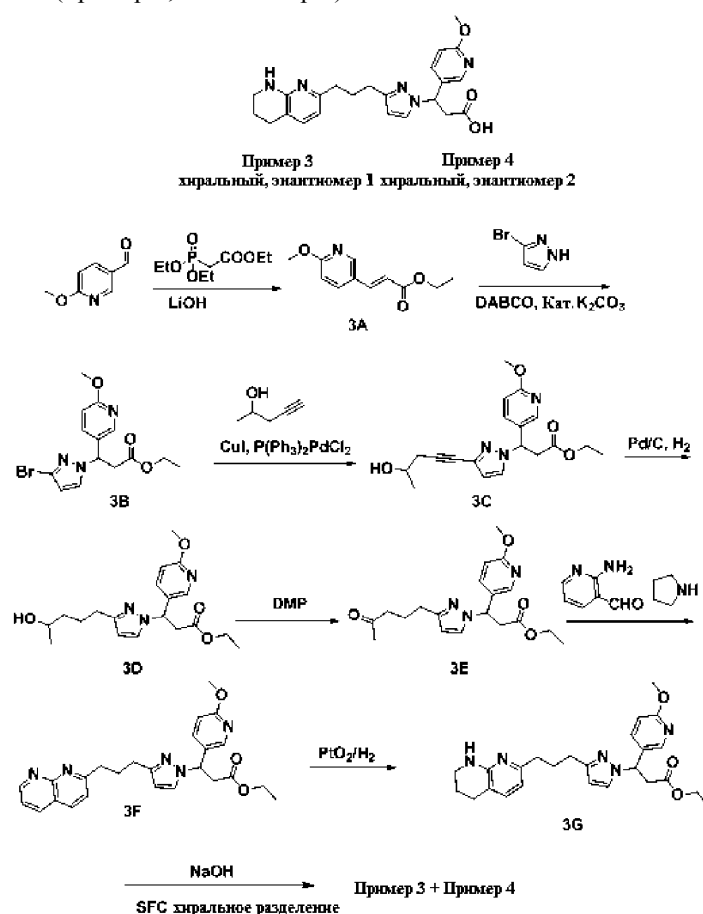
1H ЯМР (500 МГц) δ 8.50 (s, 1H), 7.59 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.26 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.74 (dd, $J=8.7, 5.7$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (dtd, $J=11.3, 5.5, 3.2$ Гц, 1H), 3.40 (dd, $J=14.9, 5.7$ Гц, 1H), 3.35 (dtd, $J=11.3, 5.5, 4.4$ Гц, 1H), 3.29 (dd, $J=14.9, 8.7$ Гц, 1H), 2.82 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.66 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.53 (td, $J=7.0, -16.4$ Гц, 1H), 2.45 (td, $J=7.0, -16.4$ Гц, 1H), 1.96 (quin, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.94 (dtt, $J=13.4, 7.0, 5.5$ Гц, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.87 (dtt, $J=13.4, 7.0, 5.5$ Гц, 1H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC_{50} (нМ) = 6,8; $\alpha_V\beta_3$ человека IC_{50} (нМ) = 2,7; $\alpha_V\beta_5$ человека IC_{50} (нМ) = 0,34; и $\alpha_V\beta_8$ человека IC_{50} (нМ) = 420.

Примеры 3 и 4.

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (пример 3, энантиомер 1).

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



Пример 3А.

К суспензии 6-метоксиникотинальдегида (24 г, 175 ммоль) в THF (420 мл) добавляли 60 г молекулярных растворов (4Å), а затем этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (42,0 мл, 210 ммоль) и LiOH (5,03 г, 210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через CELITE® и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. $NaHCO_3$ (2×) и затем рассолом (2×). Органический слой сушили (безводный Na_2SO_4) и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией приводила к примеру 3А (31 г, 85%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.30 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.79 (dd, $J=8.8, 2.4$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.36 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 4.29 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

Пример 3В.

Смесь 3-бром-1H-пиразола (22,62 г, 154 ммоль), DABCO (15,70 г, 140 ммоль), примера 3А (29 г, 140 ммоль), карбоната калия (0,193 г, 1,399 ммоль) и ацетонитрила (280 мл) перемешивали при 75°C в течение ночи. Реакцию гасили рассолом и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и

концентрировали. Очистка флэш-хроматографией приводила к примеру 3В (25 г, 50%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.63 (dd, $J=8.7, 2.6$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.25 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.70 (dd, $J=8.5, 6.4$ Гц, 1H), 4.28-4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (dd, $J=16.4, 8.6$ Гц, 1H), 3.08 (dd, $J=16.5, 6.4$ Гц, 1H), 1.20 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 3С.

Смесь из примера 3В (6,0 г, 16,94 ммоль), пент-4-ин-2-ол (2,396 мл, 25,4 ммоль), триэтиламин (9,44 мл, 67,8 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,713 г, 1,016 ммоль) и йодид меди(I) (0,129 г, 0,678 ммоль) в DMF (33,9 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, 3 раза промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровывали твердые вещества и фильтрат концентрировали. Очистка флэш-хроматографией приводила к примеру 3С (4 г, 68%).

LCMS (ES): m/z 358.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3D.

Раствор примера 3С (22 г, 61,6 ммоль) и Pd-C (9,17 г, 8,62 ммоль) в EtOH (308 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (баллон, 1 атм) в течение ночи. После фильтрования на слое CELITE® и концентрирования Пример 3D (20 г, 55,3 ммоль, выход 90%) выделяли в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 362.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3E.

К раствору примера 3D в CH_2Cl_2 (277 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десса-Мартина (32,9 г, 77 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли Et_2O , фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистка флэш-хроматографией приводила к примеру 3E (15,7 г, 79%).

LCMS (ES): m/z 360.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3F.

К раствору примера 3E (15,7 г, 43,7 ммоль) в CH_2Cl_2 (21,84 мл) и EtOH (65,5 мл) добавляли пирролидин (7,95 мл, 96 ммоль) с последующим добавлением 2-аминоникотинальдегида (5,87 г, 48,0 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь концентрировали при 45°C с получением примера 3F.

Неочищенный материал использовали как таковой на следующей стадии.

LCMS (ES): m/z 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 3G.

Раствор примера 3F (19,47 г, 43,7 ммоль) и PtO_2 (1,489 г, 6,56 ммоль) в EtOH (146 мл) перемешивали в атмосфере H_2 в течение 16 ч. После фильтрования через слой CELITE® и концентрирования получали пример 3G (19,60 г, 43,60 ммоль, выход 100%) в виде темного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 450.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примеры 3 и 4.

Смесь из примера 3G (580 мг, 1,290 ммоль) и 1 М раствор гидроксида натрия (3871 мкл, 3,87 ммоль) в MeOH (8601 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Метанол удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и доводили pH до 5-6, используя 1н. HCl по каплям. Продукт трижды экстрагировали хлороформом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал отделяли с помощью SFC (Chiralpak AD-H (3×25 см, 5 мкм), 100 бар, 45°C, 160 мл/мин, CO_2/MeOH : ACN [1:1 (об./об.)] w 0,1% NH_4OH (60/40)) с получением примера 3 (210 мг, 38%) и примера 4 (190 мг, 34%).

Пример 3: LCMS (ES): m/z 422.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

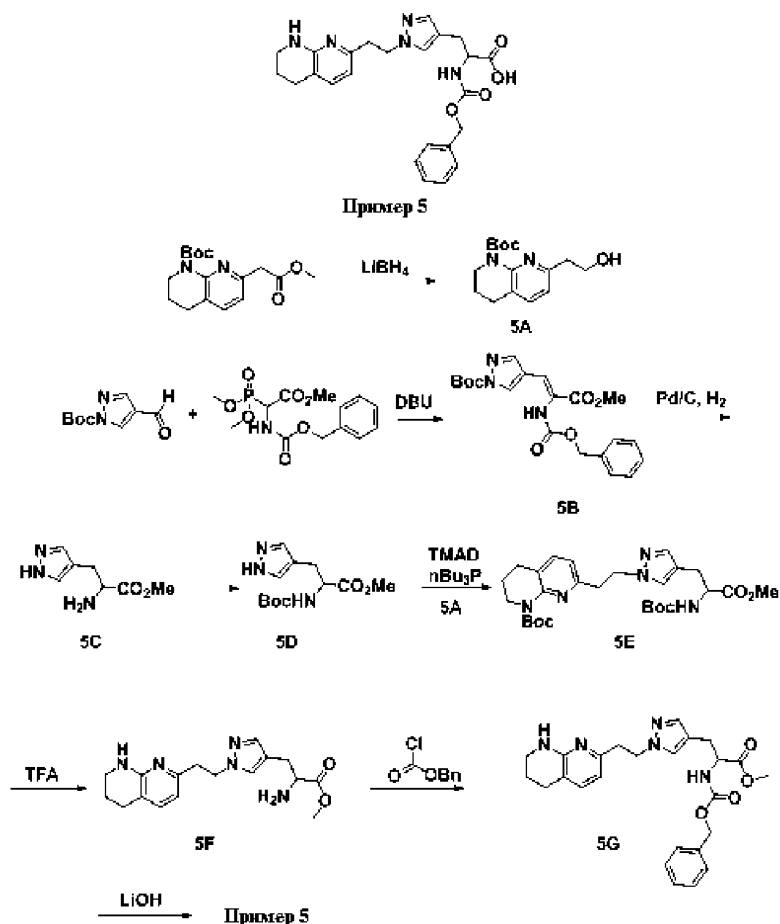
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.18-8.08 (m, 1H), 7.79-7.63 (m, 2H), 7.02 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.36-6.19 (m, 2H), 6.03 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J=8.8, 6.4$ Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.04 (m, 7H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 3H), 1.96-1.70 (m, 2H). $\alpha_V\beta_6$ человека IC_{50} (нМ) = 3,2; $\alpha_V\beta_1$ человека IC_{50} (нМ) = 65; $\alpha_V\beta_3$ человека IC_{50} (нМ) = 3,2; $\alpha_V\beta_5$ человека IC_{50} (нМ) = 11; и $\alpha_V\beta_8$ человека IC_{50} (нМ) = 1120.

Пример 4: LCMS (ES): m/z 422.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 8.23-7.96 (m, 1H), 7.78-7.59 (m, 2H), 7.02 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.32-6.20 (m, 2H), 6.03 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J=8.7, 6.4$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51-2.99 (m, 7H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.44 (dd, $J=14.9, 7.5$ Гц, 3H), 1.91-1.64 (m, 2H). $\alpha_V\beta_6$ человека IC_{50} (нМ) = 210.

Пример 5.

(±)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(1-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота

**Пример 5A.**

К раствору трет-бутил 7-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (1 г, 3,26 ммоль) в THF (20 мл) добавляли 2 М раствор борогидрида лития (2,122 мл, 4,24 ммоль) в THF. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси медленно добавляли воду и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Смесь разбавляли EtOAc, затем 3 раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией приводила к примеру 5A (782 мг, 86%).

LCMS (ES): m/z 279.1 [M+H]⁺.

Пример 5B.

К раствору метил 2-(((бензилокси)карбонил)амино)-2-(диметоксифосфорил)ацетата (101 мг, 0,306 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DBU (0,042 мл, 0,280 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин в атмосфере Ar при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли раствор трет-бутил-4-формил-1H-пирозол-1-карбоксилата (50 мг, 0,255 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением примера 5B (76 мг, 74%).

LCMS (ES): m/z 402.2 [M+H]⁺.

Пример 5C.

К раствору примера 5B (90 мг, 0,299 ммоль) в MeOH (7 мл) добавляли HOAc (0,1 мл) и 10% Pd/C (40 мг, 0,038 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (1 атм) в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь использовали для следующей стадии без очистки.

LCMS (ES): m/z 170.1 [M+H]⁺.

Пример 5D.

К раствору примера 5C (50 мг, 0,296 ммоль) в THF (3 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли бикарбонат натрия (74,5 мг, 0,887 ммоль) и Boc₂O (0,106 мл, 0,458 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические слои объединяли и концентрировали. Смесь очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент 10 мин от 85% A: 15%B до 0% A: 100% B (A=90% H₂O/10% ACN+0,1% TFA); (B=90% ACN/10% H₂O+0,1% TFA); детектирование при 220 нм) с получением примера 5D (35 мг, 44%).

LCMS (ES): m/z 270.1 [M+H]⁺.

Пример 5Е.

К смеси из примера 5D и примера 5А (20,67 мг, 0,074 ммоль) в толуоле (619 мкл) добавляли трис-(бутил)фосфин (37,1 мкл, 0,149 ммоль) и 1,1'-азо-бис-(N,N-диметилформамид) (25,6 мг, 0,149 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5μ C18 30×100 мм; градиент 10 мин от 85% А: 15% В до 0% А: 100% В (А=90% H₂O/10% ACN+0,1% TFA) (В=90% ACN/10% H₂O+0,1% TFA); детектирование при 220 нм) с получением примера 5Е (4 мг, 10%).

LCMS (ES): m/z 530.4 [M+H]⁺.

Пример 5F.

Раствор примера 5Е (4 мг, 7,55 мкмоль) в TFA (0,2 мл) и DCM (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли и остаток использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 430.3 [M+H]⁺.

Пример 5G.

К раствору примера 5F (2,48 мг, 7,53 мкмоль), бикарбонату натрия (5 мг, 0,060 ммоль) в THF (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли бензилкарбонхлоридат (5 мг, 0,029 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали. Водный остаток экстрагировали EtOAc (2×5 мл). Органические слои объединяли и концентрировали с получением неочищенного примера 5F, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 463.3 [M+H]⁺.

Пример 5.

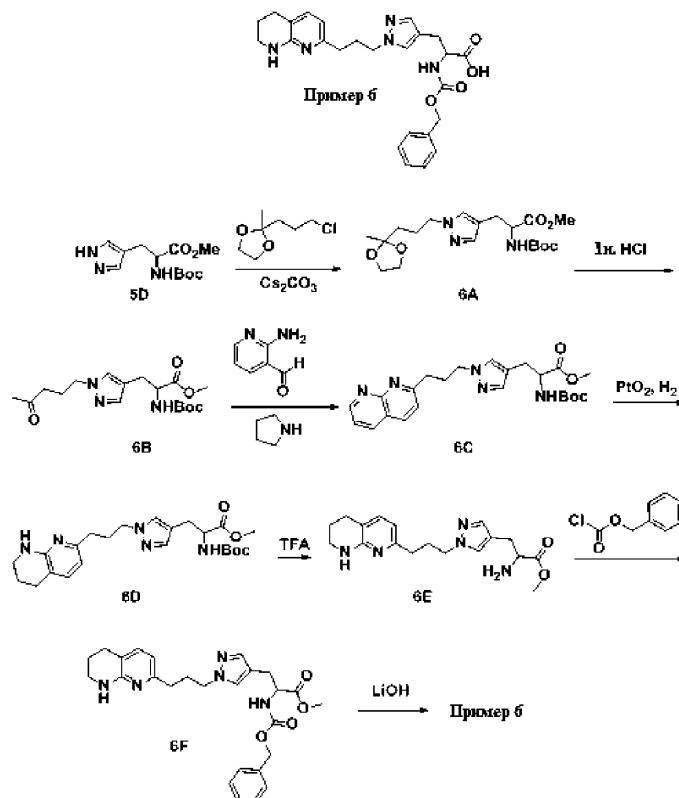
Раствор примера 5G (3,5 мг, 7,55 мкмоль), LiOH (3 мг, 0,125 ммоль) в THF (1 мл) и H₂O (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 15 мин, затем удерживание 3 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин с получением примера 5 (3,3 мг, 96%).

LCMS (ES): m/z 450.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.45-7.20 (m, 9H), 6.35 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 5.21-5.00 (m, 2H), 4.66-4.49 (m, 2H), 4.34 (td, J=6.4, 1.4 Гц, 2H), 4.20 (t, J=5.4 Гц, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.02 (t, J=6.3 Гц, 2H), 2.93 (br dd, J=8.0, 5.9 Гц, 2H), 2.71 (br t, J=6.0 Гц, 2H), 1.87 (quin, J=5.6 Гц, 2H). α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 5000.

Пример 6.

(±)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота



Пример 6А.

К раствору примера 5D (26 мг, 0,065 ммоль, выход 59%) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2-(3-хлорпропил)-2-метил-1,3-диоксолан (40 мг, 0,243 ммоль) и Cs_2CO_3 (100 мг, 0,307 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 \times 100 мм; градиент 10 мин от 85% А:15% В до 0% А:100% В (А=90% H_2O /10% АСN+0,1% ТFА); (В=90% АСN/10% H_2O +0,1% ТFА); детектирование при 220 нм) с получением примера 6А (26 мг, 59%).

LCMS (ES): m/z 398.3 [M+H]⁺.

Пример 6В.

К раствору примера 6А (10 мг, 0,028 ммоль, выход 94%) в THF (0,5 мл) добавляли 1н. HCl (0,5 мл, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и добавляли воду (1 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 \times 5 мл). Органические слои объединяли и концентрировали с получением неочищенного примера 6В, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 354.2 [M+H]⁺.

Пример 6С.

К раствору примера 6В (22 мг, 0,062 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли 2-аминоникотинальдегид (11,40 мг, 0,093 ммоль) и пирролидин (10,30 мкл, 0,125 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30 \times 100 мм; градиент 10 мин от 85% А: 15% В до 0% А: 100% В (А=90% H_2O /10% АСN+0,1% ТFА) (В=90% АСN/10% H_2O +0,1% ТFА); детектирование при 220 нм) с получением примера 6С (3,5 мг, 13%).

LCMS (ES): m/z 440.1 [M+H]⁺.

Пример 6D.

К раствору примера 6С (3,5 мг, 7,96 мкмоль) в этаноле (2 мл) добавляли PtO₂ (0,362 мг, 1,593 мкмоль). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм) в течение ночи. Смесь фильтровали через слой CELITE® и фильтрат концентрировали с получением примера 6D в виде вязкого масла.

LCMS (ES): m/z 444.3 [M+H]⁺.

Пример 6Е.

К раствору примера 6D (3,5 мг, 7,89 мкмоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли TFA (0,4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и неочищенный материал использовали для следующей стадии без очистки.

LCMS (ES): m/z 344.1 [M+H]⁺.

Пример 6F.

К раствору примера 6Е (2,7 мг, 7,86 мкмоль), бикарбонату натрия (5 мг, 0,060 ммоль) в THF (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли бензилкарбонхлоридат (5 мг, 0,029 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривали. Водный остаток экстрагировали EtOAc (2 \times 5 мл). Органические слои собирали и концентрировали с получением примера 6F, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 478.3 [M+H]⁺.

Пример 6.

К раствору примера 6F (3,75 мг, 7,85 мкмоль) в THF (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (3 мг, 0,125 ммоль) и MeOH (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19 \times 200 мм, частицы 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: 3-40% В в течение 25 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин с получением примера 6 (1,2 мг, 30%).

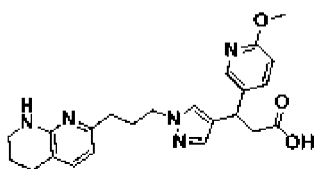
LCMS (ES): m/z 464.1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.62-7.15 (m, 8H), 6.55 (d, J=7.3 Гц, 1H), 5.39-4.97 (m, 3H), 4.19 (br t, J=5.1 Гц, 1H), 4.13-3.93 (m, 2H), 3.46 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.96 (br d, J=5.2 Гц, 2H), 2.78 (t, J=6.2 Гц, 2H), 2.54-2.39 (m, 1H), 2.31-2.10 (m, 3H), 2.01-1.87 (m, 2H).

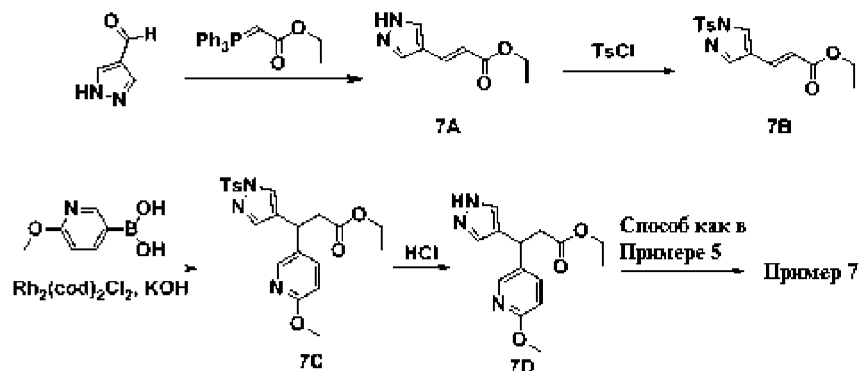
$\alpha_v\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 80.

Пример 7.

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



Пример 7



Пример 7А.

К раствору 1Н-пиразол-4-карбальдегида (300 мг, 3,12 ммоль) добавляли этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (1360 мг, 3,90 ммоль) в толуоле (10 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией с получением примера 7А (450 мг, 2,71 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ES): m/z 167.1 $[M+H]^+$.

Пример 7В.

К смеси из примера 7А в CH_2Cl_2 (35 мл) добавляли 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (952 мг, 4,99 ммоль) и TEA (2,088 мл, 14,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и смесь разбавляли 30 мл воды и экстрагировали EtOAc (50×3 мл). Органические слои объединяли, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением примера 7В (1,15 г, 72%).

LCMS (ES): m/z 321.2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.24 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (d, $J=16.1$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 6.27 (d, $J=16.0$ Гц, 1H), 4.26 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

Пример 7С.

К дегазированному раствору (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (477 мг, 3,12 ммоль) и примера 7В (500 мг, 1,56 ммоль) в диоксане (7804 мкл) и THF (7804 мкл) добавляли 1н. гидроксид калия (3121 мкл, 3,12 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (92 мг, 0,187 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (25×3 мл). Органические порции объединяли, концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением примера 7С (206 мг, 30%).

LCMS (ES): m/z 430.0 $[M+H]^+$.

Пример 7D.

К раствору примера 7С (206 мг, 0,480 ммоль) добавляли 4 М HCl в диоксане (1 мл) и этаноле (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC (Phenomenex Luna Axia 5 μ C18 30×100 мм; градиент 10 мин от 85% А: 15% В до 0% А: 100% В (А=90% H_2O /10% ACN +0,1% TFA); (В=90% ACN/10% H_2O +0,1% TFA); детектирование при 220 нм) с получением примера 7D (578 мг, 87%).

LCMS (ES): m/z 276.1 $[M+H]^+$.

Пример 7 был приготовлен из примера 7D в соответствии со способом, описанным в примере 6.

LCMS (ES): m/z 422.1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.63 (dd, $J=8.5, 2.1$ Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41-7.20 (m, 2H), 6.75 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.45 (brd, $J=7.2$ Гц, 1H), 4.38 (br t, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.11 (td, $J=13.7, 7.1$ Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.89-2.68 (m, 3H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.28-2.04 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 3H), 1.40-1.21 (m, 1H).

α, β 6 человека IC_{50} (нМ) = 323.

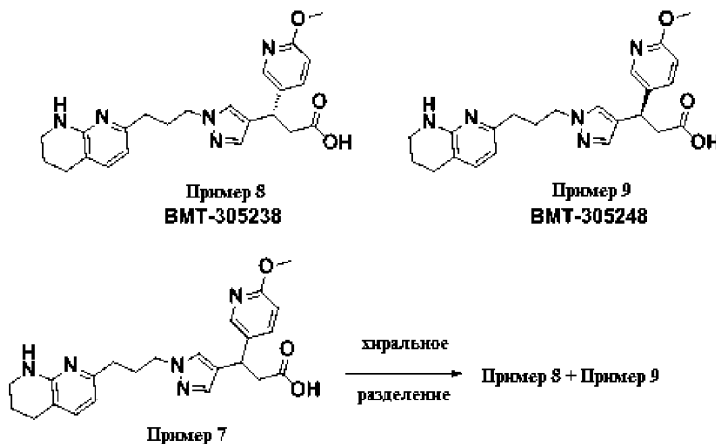
Пример 8.

(S)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-

пиразол-4-ил)пропановая кислота.

Пример 9.

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



Примеры 8 и 9.

Пример 7 (110 мг, 0,26 ммоль) разделяли с помощью SFC [Berger MGII SFC Prep, колонка: Chiralpak AD-H, 21×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20% В=10 мМ; ацетат аммония в (50:50); ацетонитрил/MeOH-80% CO₂, 150 бар, условия потока: 45 мл/мин, 120 бар, 40°C. Длина волны детектора: 265 нм; детали впрыска: 0,5 мл 22,2 мг/мл в MeOH/ACN] с получением примера 8 (38 мг, 28%) и примера 9 (41 мг, 30%).

Пример 8.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.07 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.65 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.48 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.40 (t, J=7.9 Гц, 1H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 3H), 2.59-2.33 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 3H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 64.

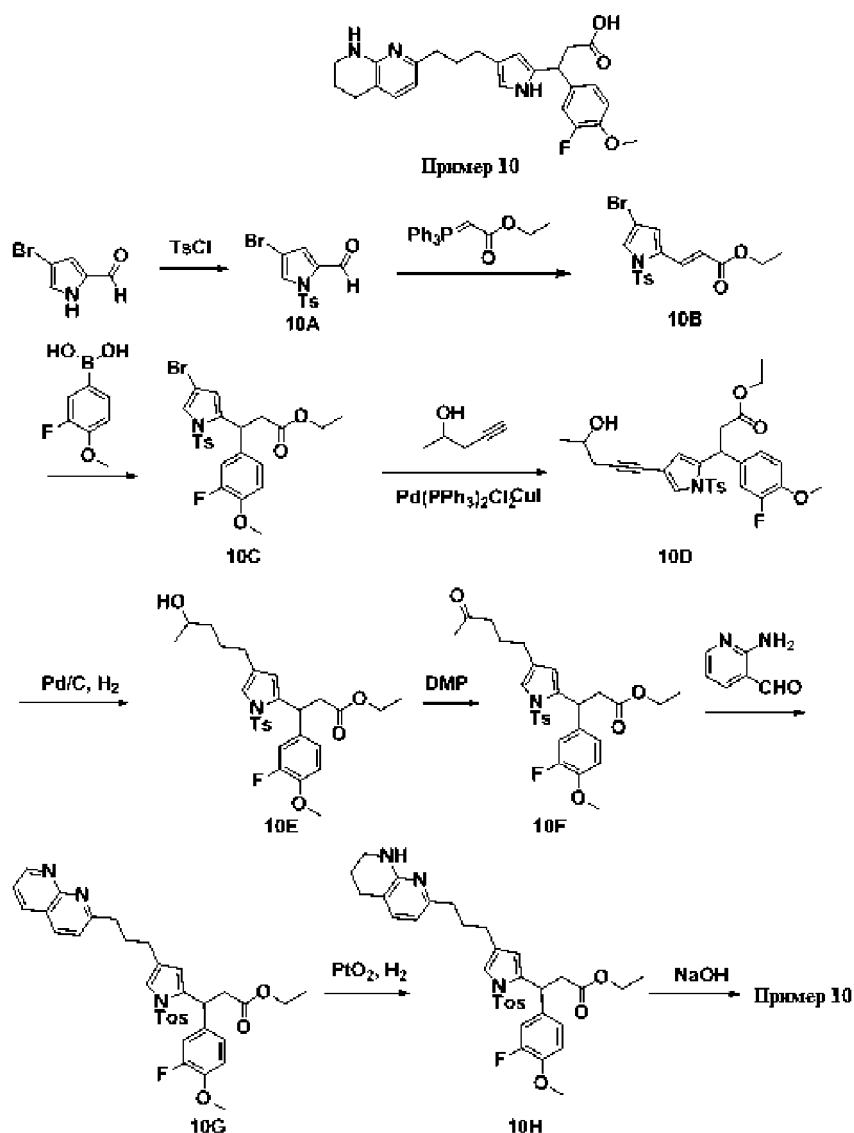
Пример 9.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.07 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.65 (br d, J=8.4 Гц, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.48 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.40 (t, J=7.9 Гц, 1H), 4.22-4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 3H), 2.59-2.33 (m, 2H), 2.28-2.08 (m, 2H), 2.06-1.85 (m, 3H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 213.

Пример 10.

(±)-3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиррол-2-ил)пропановая кислота



Пример 10А.

К перемешиваемой суспензии NaH (60% в минеральном масле) (0,138 г, 3,45 ммоль) в THF (19,16 мл) при 23°C добавляли 4-бром-1Н-пиррол-2-карбальдегид (0,500 г, 2,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 23°C в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Добавляли TsCl (0,603 г, 3,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 23°C в атмосфере N₂ в течение 23 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией (от 0 до 25% гексаны/EtOAc) с получением примера 10А (0,774 г, 2,358 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.96 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.11 (d, J=1.9 Гц, 1H), 2.45 (s, 3H).

LCMS (ES): m/z 330.1 [M+H]⁺.

Пример 10В.

Раствор примера 10А (0,544 г, 1,658 ммоль) и этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетат (0,722 г, 2,072 ммоль) в толуоле (5,31 мл) нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией (от 0 до 30% гексаны/EtOAc) с получением примера 10В (0,347 г, 0,871 ммоль, выход 53%).

LCMS (ES): m/z 398.3 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7.89 (d, J=16.0 Гц, 1H), 7.85 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.26 (d, J=1.4 Гц, 1H), 6.46 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Гц, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 10С.

К дегазированному раствору (3-фтор-4-метоксифенил)бороновой кислоты (0,296 г, 1,743 ммоль) и примера 10В (0,347 г, 0,871 ммоль) в диоксане (8,71 мл) добавляли KOH (1 М водн.) (1,743 мл,

1,743 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,052 г, 0,105 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 мин и нагревали при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (от 0 до 25% гексаны/EtOAc) с получением примера 10C (0,264 г, 0,503 ммоль, выход 58%) в виде прозрачного масла.

LCMS (ES): m/z 524.3 [M+H]⁺.

Пример 10D.

Смесь из примера 10C (0,264 г, 0,503 ммоль), пент-4-ин-2-ол (0,071 мл, 0,755 ммоль), триэтиламин (0,281 мл, 2,014 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (0,021 г, 0,030 ммоль) и йодид меди(I) (3,84 мг, 0,020 ммоль) в DMF (2,52 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали 10% водн. LiCl. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 50% гексаны/этилацетат) с получением примера 10D (0,122 г, 0,231 ммоль, выход 46%) в виде желтого масла.

LCMS (ES): m/z 528.5 [M+H]⁺.

Пример 10E.

Смесь из примера 10D (0,120 г, 0,227 ммоль) и Pd/C (0,073 г, 0,068 ммоль) в EtOH (1,995 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм, 0,458 мг, 0,227 ммоль) в течение 2,5 ч. После фильтрования через слой CELITE® и концентрирования Пример 10E (0,110 г, 0,207 ммоль, выход 91%) выделяли в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 532.2 [M+H]⁺.

Пример 10F.

К раствору примера 10E (0,110 г, 0,207 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,035 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десса-Мартина (0,105 г, 0,248 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Смесь разбавляли Et₂O, фильтровали через CELITE® и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 35% гексаны/этилацетат) с получением примера 10F (0,0613 г, 0,116 ммоль, выход 56%) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ES): m/z 530.5 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.36 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.15 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.89-6.80 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.56 (dd, J=12.5, 2.1 Гц, 1H), 6.21 (d, J=1.1 Гц, 1H), 4.98 (t, J=8.1 Гц, 1H), 4.01 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.45 (dt, J=18.1, 7.3 Гц, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 10G.

К раствору примера 10F (60 мг, 0,113 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,100 мл) и EtOH (0,300 мл) добавляли пирролидин (0,011 мл, 0,136 ммоль) и затем 2-аминоникотинальдегид (13,84 мг, 0,113 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 50% DCM/EtOAc) с получением примера 10G (58 мг, 83%).

LCMS (ES): m/z 616.6 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.12 (dd, J=4.1, 1.9 Гц, 1H), 8.19 (dd, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=8.1, 4.3 Гц, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Гц, 3H), 7.16-7.04 (m, 3H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.62 (dd, J=12.4, 1.9 Гц, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.98 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.10 (t, J=7.7 Гц, 2H), 2.83 (d, J=7.4 Гц, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.56 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 10H.

Раствор примера 10G (57,9 мг, 0,094 ммоль) и PtO₂ (4,27 мг, 0,019 ммоль) в EtOH (1,710 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм) в течение 20 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Этот материал был очищен преп. HPLC (XBridge Prep C18 5u OBD 19×100 мм, градиент 10 мин, 15 мин прогона, от 15 до 100% Растворителя B=90% MeOH-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель A=10% MeOH-90% H₂O-0,1% TFA с выходом примера 10H (49,6 мг, 0,068 ммоль, выход 72%).

LCMS (ES): m/z 620.6 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.54 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 3H), 6.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.57 (d, J=7.4 Гц, 1H), 6.52 (dd, J=12.5, 2.1 Гц, 1H), 6.22 (d, J=1.4 Гц, 1H), 4.96 (t, J=8.0 Гц, 1H), 4.01 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 4H), 2.71 (t, J=7.7 Гц, 2H), 2.54 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 4H), 1.10 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 10.

К раствору примера 10H (49,6 мг, 0,068 ммоль) в EtOH (0,500 мл) добавляли NaOH (0,169 мл, 0,338 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ аце-

тата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетаа аммония; градиент: 3-40% В в течение 25 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин с получением примера 10 (14 мг, 44%).

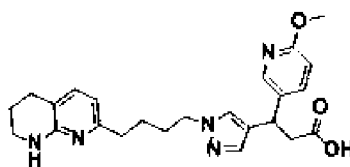
LCMS (ES): m/z 438.2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.43 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 7.02-6.83 (m, 4H), 6.51 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.36 (dd, $J=9.3, 6.6$ Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (t, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.76 (t, $J=6.1$ Гц, 2H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.58 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 4H).

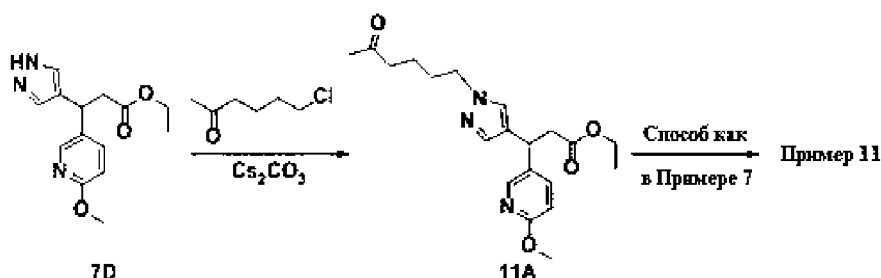
$\alpha\beta$ 6 человека IC_{50} (нМ) = 136.

Пример 11.

(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота



Пример 11



Пример 11A.

К раствору примера 7D (70 мг, 0,139 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 6-хлоргексан-2-он (70 мг, 0,520 ммоль) и Cs_2CO_3 (200 мг, 0,614 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Очистка флэш-хроматографией приводила к примеру 11A (58 мг, 61%).

LCMS (ES): m/z 374.4 $[M+H]^+$.

Пример 11 был получен из примера 11A в соответствии со способом, описанным в примере 10.

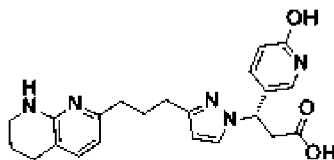
LCMS (ES): m/z 436.2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.40 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.43 (br d, $J=7.2$ Гц, 1H), 4.37 (br dd, $J=10.4, 6.2$ Гц, 1H), 4.26-4.04 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.44 (br t, $J=5.3$ Гц, 2H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.57-2.40 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 4H), 1.49-1.14 (m, 2H).

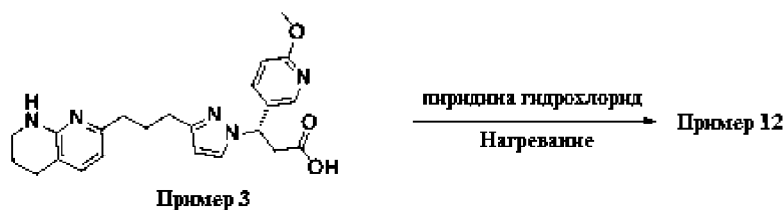
$\alpha\beta$ 6 человека IC_{50} (нМ) = 100.

Пример 12.

(S)-3-(6-Гидроксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Пример 12



Пример 12.

Смесь из примера 3 (10 мг, 0,024 ммоль) и пиридина гидрохлорида (34,3 мг, 0,297 ммоль) нагревали при 125°C в течение 7,5 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Этот материал

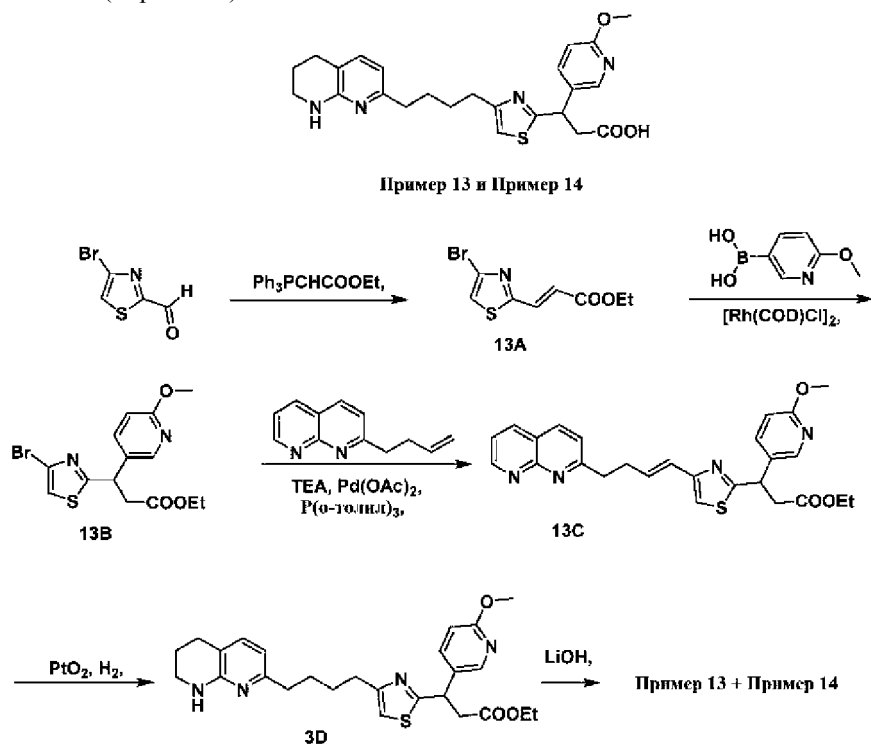
очищали Преп. HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100 мм, градиент 10 мин, 12 мин прогона, от 0 до 100% растворителя В=90% ACN-10% H₂O-0,1% TFA, растворитель А=10% ACN-90% H₂O-0,1% TFA) с получением примера 12 (2,8 мг, 29%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7.62-7.53 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 6.51-6.42 (m, 2H), 6.10 (d, J=2.4 Гц, 1H), 5.62 (dd, J=9.0, 6.4 Гц, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.10 (dd, J=14.7, 9.0 Гц, 1H), 2.94 (dd, J=14.6, 6.3 Гц, 1H), 2.76 (t, J=6.2 Гц, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.89 (br. s., 2H).

LCMS (ES): m/z 408.4 [M+H]⁺. α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 31.

Пример 13 (энантиомер 1) и пример 14 (энантиомер 2).

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (хиральная)



Пример 13А.

К перемешиваемому раствору 4-бромтиазол-2-карбальдегида (2 г, 10,41 ммоль) в толуоле (30 мл) в атмосфере азота добавляли (карбэтоксиметил)трифенилфосфоран (4,35 г, 12,5 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 23% EtOAc в н-гексанах) с получением 13А (2 г, 73%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.67 (d, J=16.00 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.75 (d, J=15.6 Гц, 1H), 4.28 (q, J=7.20 Гц, 2H), 1.33 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 264.2 [M+H]⁺.

Пример 13В.

Перемешанный раствор примера 13А в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (47 мг, 0,095 ммоль) и TEA (0,53 мл, 3,81 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь медленно выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 22% EtOAc в н-гексанах) с получением 13В (230 мг, 33%) в виде бледно-коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.13 (d, J=2.40 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=2.80, 8.60 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.40 Гц, 1H), 4.75 (t, J=7.60 Гц, 1H), 4.07 (q, J=6.40 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.42 (dd, J=7.20, 16.00 Гц, 1H), 2.96 (dd, J=7.20, 16.80 Гц, 1H), 1.17 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 371.0 [M+H]⁺.

Пример 13С.

К перемешиваемому раствору примера 13В (300 мг, 0,81 ммоль) и 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридина (149 мг, 0,81 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) в атмосфере аргона добавляли три-о-толилфосфин (36,9 мг, 0,121 ммоль), ацетат палладия(II) (18,14 мг, 0,081 ммоль) и TEA (0,282 мл, 2,0 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали и неочищенный продукт

очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 4% MeOH в CHCl₃) с получением 13C (320 мг, 83%) в виде коричневого масла.

LCMS (ES): m/z 475.0 [M+H]⁺.

Пример 13D.

К раствору примера 3C (200 мг, 0,421 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли оксид платины(IV) (2 мг, 8,81 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь продували водородом и перемешивали под давлением водородной камеры при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 13D (180 мг, 63%) в виде бледно-желтого масла (неочищенное).

LCMS (ES): m/z 481.4 [M+H]⁺.

Примеры 13 и 14.

К перемешиваемому раствору примера 13D (150 мг, 0,312 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (3 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (15 мг, 0,31 ммоль) в воде (3 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли лимонную кислоту (120 мг, 0,624 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и неочищенный рацемический продукт очищали препаративной HPLC (колонка: INTERSIL ODS C18 (250×19) мм 5 мкм; подвижная фаза A: 10 mM NH₄OAc в воде; подвижная фаза B: ацетонитрил, скорость потока: 17,0 мл/мин; время (мин)/% B: 0/20, 8/40, 14/60; детектирование: УФ при 254 нм) с последующей хиральной препаративной HPLC (колонка: Lux-cellulose C4 (250×21,2) мм колонка 5 мкм, скорость потока: 19,0 мл/мин; подвижная фаза B: 0,1% DEA в MeOH; время (мин)/% B: 0/100, 20/100, температура: 35°C; детектирование: УФ при 254 нм) с получением примера 13 (35 мг, 27%) в виде белого твердого вещества (изомер первого элюирования).

LCMS (ES): m/z 453.2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.14 (d, J=1.20 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=8.60 & 2.40 Гц, 1H), 7.42 (d, J=5.20 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.20 Гц, 1H), 6.46 (d, J=7.60 Гц, 1H), 4.81-4.81 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.47 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 5H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 3H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.46-1.49 (m, 2H). α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 77.

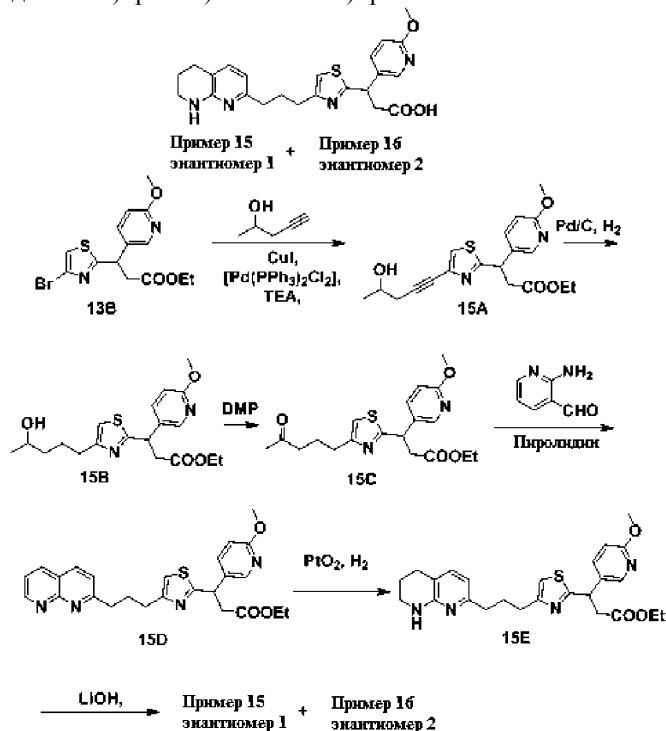
Пример 14 (32 мг, 24%) выделяли в виде изомера второго элюирования в виде белого твердого вещества.

LCMS (ES): m/z 453.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.14 (d, J=1.20 Гц, 1H), 7.72 (dd, J=8.60 & 2.40 Гц, 1H), 7.42 (d, J=5.20 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.78 (d, J=7.20 Гц, 1H), 6.46 (d, J=7.60 Гц, 1H), 4.81-4.81 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.47 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 5H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.91-1.95 (m, 3H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.46-1.49 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 2,1; α_vβ₁ человека IC₅₀ (нМ) = 241; α_vβ₃ человека IC₅₀ (нМ) = 1,9; α_vβ₅ человека IC₅₀ (нМ) = 11 и α_vβ₈ человека IC₅₀ (нМ) = 510.

Пример 15 (энантиомер 1) и пример 16 (энантиомер 2). 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота



Пример 15А.

К перемешанному раствору примера 13В (400 мг, 1,08 ммоль), пент-4-ин-2-олу (109 мг, 1,29 ммоль) в ТЕА (8 мл) в атмосфере азота добавляли йодид меди(I) (10,26 мг, 0,05 ммоль) и затем дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (38 мг, 0,05 ммоль) и полученную реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 2 мин и затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 54% EtOAc в петролейном эфире) с получением 15А (190 мг, 47%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=2.40 Гц, 1H), 7.56 (dd, J=8.80 & 2.40 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.40 Гц, 1H), 4.73 (t, J=7.20 Гц, 1H), 4.08 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.44 (dd, J=16.00 & 6.80 Гц, 1H), 2.96 (dd, J=12.40 & 8.00 Гц, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.28 (d, J=12.00 Гц, 3H), 1.19 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 375.0 [M+H]⁺.

Пример 15В.

К дегазированному раствору примера 15А (200 мг, 0,534 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% палладий на углероде (2 мг, 0,019 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при давлении водородной камеры при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и фильтрат концентрировали с получением 15В (170 мг, 84%) в виде бледно-желтого масла.

LCMS (ES): m/z 379.4 [M+H]⁺.

Пример 15С.

К раствору примера 15В (300 мг, 0,79 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли DMP (672 мг, 1,59 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 мин. Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали 20% раствором бикарбоната натрия (20 мл), рассолом (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 62% EtOAc в петролейном эфире) с получением 15С (150 мг, 50%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (d, J=2.40 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=8.80 & 2.40 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.40 Гц, 1H), 4.76 (t, J=7.60 Гц, 1H), 4.11 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.40 (dd, J=16.40 & 6.80 Гц, 1H), 2.95 (dd, J=16.0 & 8.40 Гц, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 377.0 [M+H]⁺.

Пример 15D.

К раствору примера 15С (130 мг, 0,35 ммоль) и 2-аминоникотинальдегиду (51 мг, 0,41 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли пирролидин (0,029 мл, 0,35 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью комбифлэш-хроматографии (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 100% EtOAc с получением 15D (150 мг, 82%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.08 (d, J=2.40 Гц, 1H), 8.15 (d, J=1.60 Гц, 1H), 8.14 (d, J=2.0 Гц, 1H), 8.09 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.57 (dd, J=8.80 & 2.40 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=8.80 & 2.80 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.40 Гц, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.40 Гц, 1H), 4.76 (t, J=7.60 Гц, 1H), 4.06 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (dd, J=16.40 & 6.80 Гц, 1H), 3.10 (dd, J=16.0 & 7.60 Гц, 2H), 2.99 (dd, J=16.0 & 8.40 Гц, 1H), 2.86 (t, J=7.20 Гц, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 463.2 [M+H]⁺.

Пример 15Е.

К перемешанному раствору примера 15D (180 мг, 0,39 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли оксид платины(IV) (2 мг, 8,81 мкмоль) в атмосфере азота и реакционную смесь продували водородом и перемешивали под давлением водородной камеры при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 15Е (170 мг, 94%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.13 (d, J=3.20 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=11.20 & 3.20 Гц, 1H), 7.35 (d, J=10.0 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.77 (d, J=11.0 Гц, 1H), 6.49 (d, J=8.40 Гц, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.06 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 3H), 3.10 (dd, J=16.0 & 7.60 Гц, 1H), 2.70-2.80 (m, 4H), 2.65 (t, J=10.0 Гц, 2H), 2.06 (t, J=10.0 Гц, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 467.2 [M+H]⁺.

Примеры 15 и 16.

К перемешанному раствору примера 15Е (150 мг, 0,32 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (3 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (15 мг, 0,64 ммоль) в воде (3 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли лимонную кислоту (124 мг, 0,64 ммоль) и смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и неочищенный рацемический продукт очищали препаратив-

ной HPLC (колонка: SYMMETRY C18 (250×19) мм 5 мкм; П. фаза А: 10 мМ NH₄OAc в воде (рН 4,5); подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 18,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/20, 5/40, 14/60; детектирование: УФ при 254 нм) и затем разделяли на отдельные энантиомеры хиральной SFC (Chiralpak AD-H (250×21) мм, 5μ; % CO₂: 60%; % соразтворитель: 40% (0,2% DEA в метаноле); общий поток: 70 г/мин, обратное давление: 100 бар, температура: 25°C, детектирование: УФ при 238 нм) с получением примера 15 (30 мг, 21%) в виде белого твердого вещества (изомер первого элюирования).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.14 (d, J=1.20 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=2.80, 8.60 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.20 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.56 (d, J=7.60 Гц, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.15-3.16 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 5H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 2H), 1.92-1.93 (m, 2H).

LCMS (ES): m/z 439.2 [M+H]⁺.

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 0,7; α_vβ₁ человека IC₅₀ (нМ) = 55; α_vβ₃ человека IC₅₀ (нМ) = 1,4; и α_vβ₈ человека IC₅₀ (нМ) = 330.

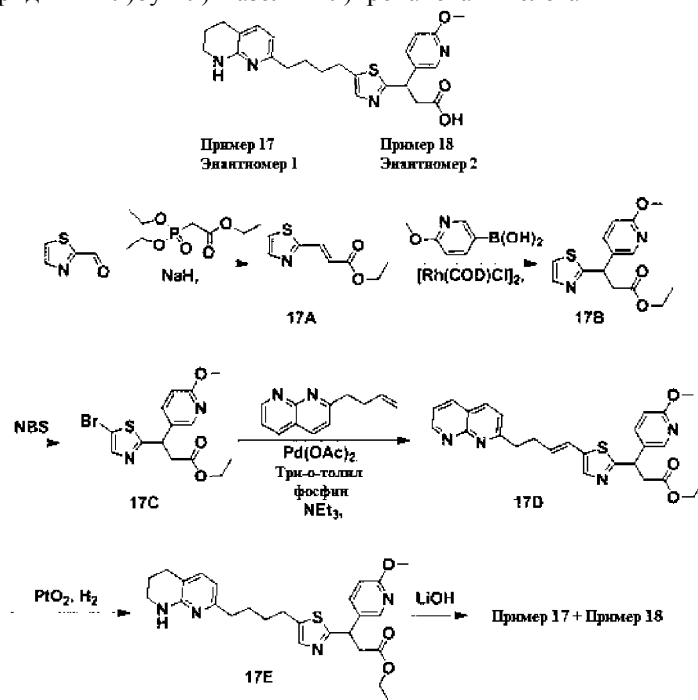
Пример 16.

(31 мг, 22%, белое твердое вещество) выделяли в виде изомера второго элюирования.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.14 (d, J=1.20 Гц, 1H), 7.69 (dd, J=2.80, 8.60 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.20 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.56 (d, J=7.60 Гц, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.42-3.50 (m, 2H), 3.15-3.16 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 5H), 2.55-2.61 (m, 2H), 1.95-2.14 (m, 2H), 1.92-1.93 (m, 2H).

LCMS (ES): m/z 439.2 [M+H]⁺. α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 36.

Примеры 17 (энантиомер 1) и 18 (энантиомер 2). 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота



Пример 17А.

К раствору триэтилфосфоацетата (12,88 г, 57,5 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C порциями добавляли NaH (2,12 г, 53 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Добавляли тиазол-2-карбальдегид (5 г, 44 ммоль) в THF (100 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенный органический слой промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 17А (6 г, 74%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7.20 (d, J=3.30 Гц, 1H), 7.80 (d, J=15.0 Гц, 1H), 7.42 (d, J=3.30 Гц, 1H), 6.71 (d, J=15.0 Гц, 1H), 4.28 (q, J=7.20 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.20 Гц, 3H).

Пример 17В.

К перемешанному раствору примера 17А (2 г, 10,92 ммоль) в диоксане (45 мл) и воде (15 мл) добавляли (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (2,50 г, 16,37 ммоль) и полученную реакционную смесь продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли ТЕА (1,37 мл, 9,82 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,27 г, 0,55 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией

(40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 25% EtOAc в н-гексанах) с получением 17B (1 г, 31%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.70 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.55 (dd, J=8.4 & 2.40 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.82 (t, J=7.60 Гц, 1H), 4.08 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.42 (dd, J=16.0 & 7.20 Гц, 1H), 2.99 (dd, J=16.0 & 7.20 Гц, 1H), 1.17 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 293.2 [M+H]⁺.

Пример 17C.

К перемешиваемому раствору примера 17B (700 мг, 2,39 ммоль) в DMF (10 мл) порциями добавляли NBS (639 мг, 3,59 ммоль) при комнатной температуре и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 10% EtOAc в н-гексанах) с получением 17C (300 мг, 34%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8.11 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 2H), 6.71 (d, J=8.70 Гц, 1H), 4.71 (t, J=7.60 Гц, 1H), 4.09 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (dd, J=16.0 & 7.2 Гц, 1H), 2.92 (dd, J=16.0 & 7.2 Гц, 1H), 1.18 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 373.0 [M+H]⁺.

Пример 17D.

К перемешанному раствору примера 17C (100 мг, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридин (74,4 мг, 0,4 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. Добавляли триэтиламин (82 мг, 0,808 ммоль), три-о-толилфосфин (8,20 мг, 0,027 ммоль), ацетат палладия (6,1 мг, 0,027 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через CELITE® и фильтрат разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 3% метанолом в хлороформе с получением 17D (85 мг, 49%) в виде бледно-коричневого масла.

LCMS (ES): m/z 475.2 [M+H]⁺.

Пример 17E.

Пример 17D (85 мг, 0,13 ммоль) в этаноле (5 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли оксид платины(IV) (10 мг, 0,044 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водородной камеры в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и фильтрат концентрировали с получением 17E (70 мг, 81%) в виде бледно-коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.80 & 2.40 Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, J=7.20 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8.40 Гц, 1H), 6.35 (d, J=7.20 Гц, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.08 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 481.0 [M+H]⁺.

Примеры 17 и 18.

К перемешанному раствору примера 17E (70 мг, 0,146 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (12,22 мг, 0,29 ммоль) в воде (1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (22,39 мг, 0,117 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (Sunfire C18 (150×19) мм, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM CH₃COONH₄ в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; время (мин)/% В: 0/20, 24/70), а затем разделяли на отдельные энантиомеры хиральной SFC (Chiralpak AD-H (250×21) мм, 5 мкм; 60% CO₂ и 40% DEA в метаноле в виде соразтворителя); общий поток: 75 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 25°C; детектирование: УФ при 247 нм) с получением примера 17 (9 мг, 13%) в виде белого твердого вещества (изомер первого элюирования).

LCMS (ES): m/z 453.2 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.01 (d, J=2.40 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=2.40, 8.80 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (d, J=3.20 Гц, 1H), 6.65 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.34 (d, J=7.20 Гц, 1H), 4.66 (dd, J=6.80, 9.20 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 2.65 (t, J=6.27 Гц, 2H), 2.41 (t, J=7.28 Гц, 2H), 1.71-1.88 (m, 2H), 1.43-1.67 (m, 4H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 16.

Пример 18.

(8 мг, 12%, белое твердое вещество) выделяли в виде изомера второго элюирования.

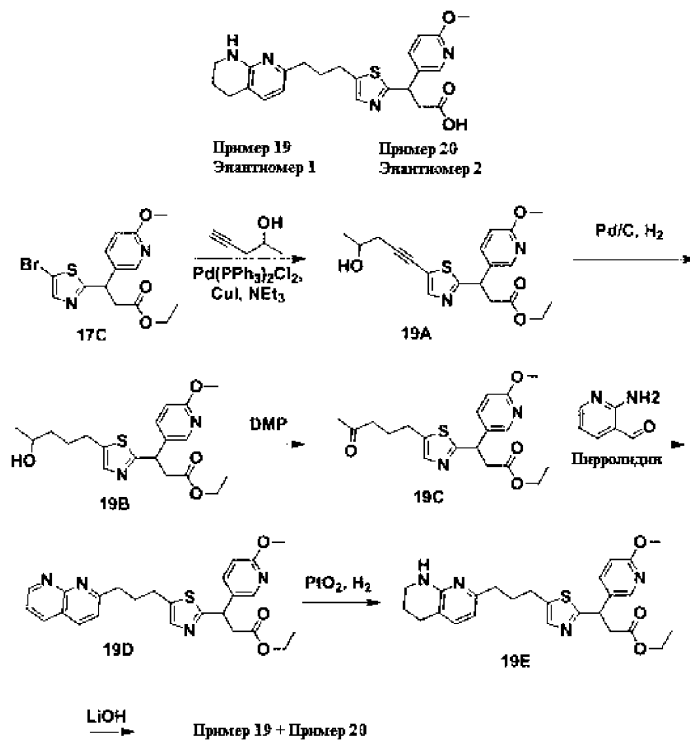
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.01 (d, J=2.40 Гц, 1H), 7.60 (dd, J=2.40, 8.80 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24

(d, J=3.20 Гц, 1H), 6.65 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.34 (d, J=7.20 Гц, 1H), 4.66 (dd, J=6.80, 9.20 Гц, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 3H), 2.65 (t, J=6.27 Гц, 2H), 2.41 (t, J=7.28 Гц, 2H) 1.71-1.88 (m, 2H), 1.43-1.67 (m, 4H).

LCMS (ES): m/z 453.2 [M+H]⁺. α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 6,7.

Пример 19 (энантиомер 1) и пример 20 (энантиомер 2).

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



Пример 19А.

К перемешанному раствору примера 17С (300 мг, 0,808 ммоль), пент-4-ин-2-олу (204 мг, 2,424 ммоль) в ТЕА (10 мл) в атмосфере азота добавляли йодид меди(I) (15 мг, 0,081 ммоль), затем PdCl₂(PPh₃)₂ (57 мг, 0,081 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 2 мин, а затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали EtOAc (5 мл), фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением 19А (300 мг, 94%) в виде коричневого масла.

LCMS (ES): m/z 375.0 [M+H]⁺.

Пример 19В.

К дегазированному раствору примера 19А (280 мг, 0,748 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 10% палладий на углеводе (28 мг, 0,026 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и фильтрат концентрировали с получением 19В (250 мг, 88%) в виде бледно-желтого масла.

LCMS (ES): m/z 379.0 [M+H]⁺.

Пример 19С.

К раствору примера 19В (250 мг, 0,661 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (560 мг, 1,321 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали 20% раствором бикарбоната натрия (20 мл), рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 45% EtOAc в петролейном эфире) с получением 19С (170 мг, 68%) в виде бледно-коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.12 (d, J=2.80 Гц, 1H), 7.67 (dd, J=8.80 & 2.80 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.80 Гц, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 377.0 [M+H]⁺.

Пример 19D.

К раствору примера 19С (130 мг, 0,345 ммоль), 2-аминоникотинальдегиду (46 мг, 0,380 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли пирролидин (0,029 мл, 0,345 ммоль) и полученную реакци-

онную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 3% MeOH в CHCl₃ с получением 19D (100 мг, 63%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.40 Гц, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.65 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J=8.40 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8.80 Гц, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.10 (q, J=7.20 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.95-3.20 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.20 Гц, 3H).

LCMS (ES): m/z 463.3 [M+H]⁺.

Пример 19E.

К перемешиваемому раствору примера 19D (100 мг, 0,216 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли оксид платины(IV) (10 мг, 0,044 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь продували с помощью водорода и перемешивали под давлением водородной камеры при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 19E (80 мг, 79%) в виде бледно-желтого масла.

LCMS (ES): m/z 467.2 [M+H]⁺.

Примеры 19 и 20.

Раствор примера 19E (80 мг, 0,171 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (2 мл) добавляли к раствору LiOH·H₂O (29 мг, 0,686 ммоль) в воде (1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (99 мг, 0,514 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Inertsil ODS (250×20) мм, 5 мкм); подвижная фаза А: 10 mM CH₃COONH₄ в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; время (мин)/% В: 0/10, 12/55), а затем разделяли на отдельные энантимеры хиральной препаративной SFC (Chiralpak AD-H (250×21) мм, 5μ; 60% CO₂ и 40% DEA в метаноле в качестве сорбителя); общий поток: 75 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 25°C; детектирование: УФ при 247 нм) с получением примера 19 (23 мг, 20%, белое твердое вещество) в качестве изомера первого элюирования.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.11 (d, J=2.51 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=8.53, 2.51 Гц, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.53 Гц, 1H), 6.45 (d, J=7.53 Гц, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.14-3.26 (m, 1H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.72 (t, J=6.27 Гц, 2H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.82-2.01 (m, 4H).

LCMS (ES): m/z 439.2 [M+H]⁺.

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 44.

Пример 20.

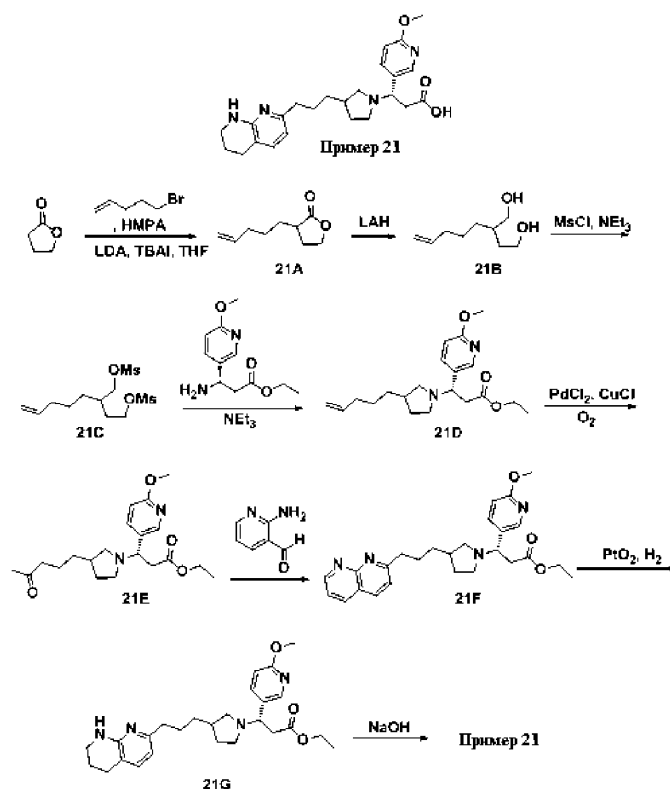
(21 мг, 18%, белое твердое вещество) выделяли в виде изомера второго элюирования.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.11 (br. s., 1H), 7.68 (dd, J=8.53, 2.51 Гц, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 7.32 (d, J=7.53 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.53 Гц, 1H), 6.45 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.20 (dd, J=14.81, 6.27 Гц, 1H), 2.79-2.98 (m, 3H), 2.73 (t, J=6.02 Гц, 2H), 2.61 (t, J=7.78 Гц, 2H), 1.78-2.06 (m, 4H).

LCMS (ES): m/z 439.2 [M+H]⁺. α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 18.

Пример 21.

(3S)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)пирролидин-1-ил)пропановая кислота (диастереомерная)



Пример 21А.

К раствору диизопропиламина (0,994 мл, 6,98 ммоль) в THF (9,44 мл) при 0°C по каплям добавляли *n*-BuLi (1,6 М в гексанах, 4,16 мл, 6,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. HMPA (5,63 мл, 32,3 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем охлаждали до -78°C. Раствор дигидрофуран-2(3H)-она (0,488 мл, 6,34 ммоль), растворенного в THF (28,3 мл), затем добавляли по каплям в течение 30 мин с помощью шприцевого насоса. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем одной порцией добавляли TBAI (0,358 г, 0,970 ммоль) с последующим добавлением по каплям 5-бромпент-1-ена (0,826 мл, 6,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl и нагревали до к.т. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 25% гексаны/EtOAc) с получением примера 21А (0,201 г, 1,30 ммоль, выход 21%) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ES): *m/z* 155 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5.81 (ddt, *J*=17.0, 10.3, 6.7 Гц, 1H), 5.10-4.90 (m, 2H), 4.35 (td, *J*=8.7, 3.0 Гц, 1H), 4.20 (td, *J*=9.4, 6.9 Гц, 1H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.56-1.38 (m, 3H).

Пример 21В.

ЛАН (1,0 М в THF) (5,84 мл, 5,84 ммоль) по каплям добавляли к раствору примера 21А (0,180 г, 1,17 ммоль) в THF (3,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли диэтиловым эфиром и осторожно гасили водой. Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат последовательно промывали водой и рассолом. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и сушили на воздухе под вакуумом с получением примера 21В (0,183 г, 1,16 ммоль, выход 99%) в виде прозрачного масла, которое использовали как таковое на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5.81 (br dd, *J*=17.1, 10.2 Гц, 1H), 5.05-4.90 (m, 2H), 3.80 (ddd, *J*=10.7, 6.2, 4.5 Гц, 1H), 3.72-3.62 (m, 2H), 3.52 (dd, *J*=10.7, 6.9 Гц, 1H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.48-1.24 (m, 5H).

Пример 21С.

К раствору примера 21В (180 мг, 1,14 ммоль), DMAP (13,9 мг, 0,114 ммоль) и триэтиламина (0,476 мл, 3,41 ммоль) в DCM (2,28 мл) добавляли MsCl (0,222 мл, 2,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой, затем 5% водн. NaHCO₃. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 60% гекса-

ны/EtOAc) с получением примера 21C (293 мг, 0,932 ммоль, выход 82%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 5.79 (ddt, J=17.1, 10.3, 6.7 Гц, 1H), 5.08-4.95 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.25 (dd, J=9.9, 4.4 Гц, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.04 (d, J=1.7 Гц, 6H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 4H).

Пример 21D.

Раствор примера 21C (268 мг, 0,852 ммоль), (S)-Этил-3-амино-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноата (287 мг, 1,28 ммоль) и триэтиламина (0,356 мл, 2,56 ммоль) в 1,4-диоксане (3,12 мл) перемешивали при 75°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 100% гексаны/EtOAc) с получением примера 21D (76,5 мг, 0,221 ммоль, выход 26%) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ES): m/z 347 [M+H]⁺.

Пример 21E. Суспензию из примера 21D (76,5 мг, 0,221 ммоль) и PdCl₂ (39,2 мг, 0,221 ммоль) и CuCl (65,6 мг, 0,662 ммоль) в DMF (3,53 мл) и воде (0,883 мл) перемешивали в атмосфере O₂ (баллон, 1 атм) при комнатной температуре в течение 8 ч. После фильтрования реакционной смеси через слой CELITE® и последующей промывки остатка EtOAc фильтрат промывали 10% LiCl, водой и рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 15% DCM/MeOH) с получением примера 21E (38,4 мг, 0,106 ммоль, выход 48%) в виде коричневого масла.

LCMS (ES): m/z 363 [M+H]⁺.

Пример 21F.

К раствору примера 21E (38,4 мг, 0,106 ммоль) в CH₂Cl₂ (0,167 мл) и EtOH (0,500 мл) добавляли пирролидин (0,011 мл, 0,127 ммоль), а затем 2-аминоникотинальдегид (12,9 мг, 0,106 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100 мм, подвижная фаза A: 10:90 метанол:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 метанол:вода с 0,1% TFA; градиент: 5-100% B в течение 10 мин, затем удерживание 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин с получением примера 21F (30 мг, 0,067 ммоль, выход 63%) в виде желтого масла.

LCMS (ES): m/z 363 [M+H]⁺.

Пример 21G.

Суспензию примера 21F (30,0 мг, 0,067 ммоль) и PtO₂ (3,04 мг, 0,013 ммоль) в EtOH (1,22 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм) при комнатной температуре в течение 5 ч. После фильтрования реакционной смеси через слой CELITE® и последующей промывки остатка EtOH фильтрат концентрировали под вакуумом и сушили на воздухе под вакуумом с получением примера 21G (26,6 мг, 0,059 ммоль, выход 88%) в виде коричневого масла, которое использовалось как таковое на следующей стадии.

LCMS (ES): m/z 453 [M+H]⁺.

Пример 21.

К раствору примера 21G (26,6 мг, 0,059 ммоль) в EtOH (1,73 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (0,176 мл, 0,176 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и очищали препаративной HPLC, используя следующие условия: Колонка: Luna AXIA C18, 30×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 10:90 метанол:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 90:10 метанол:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% B в течение 10 мин, затем удерживание 5 мин при 100% B; поток: 40 мл/мин с получением примера 21 (13,2 мг, 52%) в виде желто-коричневого твердого вещества.

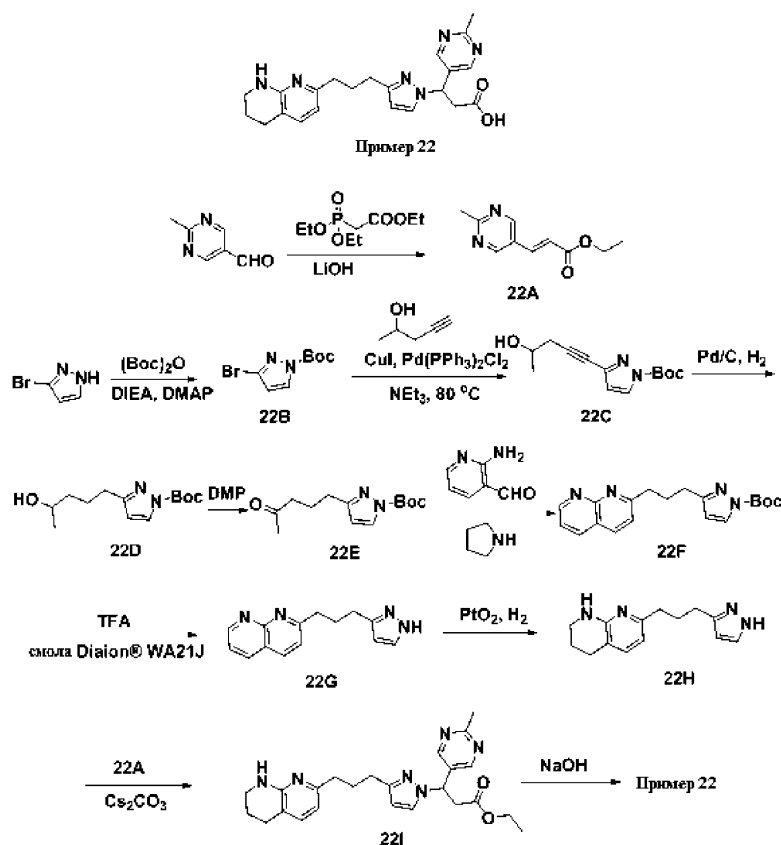
LCMS (ES): m/z 425 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.26 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.24 (dd, J=7.2, 0.8 Гц, 1H), 6.88 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.41 (dd, J=7.3, 1.5 Гц, 1H), 4.52 (br t, J=6.2 Гц, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.54-3.47 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.91 (s, 1H), 2.82 (br dd, J=14.9, 8.3 Гц, 2H), 2.74 (br t, J=6.2 Гц, 2H), 2.56 (t, J=7.2 Гц, 2H), 2.32 (brdd, J=14.9, 7.4 Гц, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.91 (quin, J=5.9 Гц, 2H), 1.71-1.56 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 1,4; α_vβ₁ человека IC₅₀ (нМ) = 6500; α_vβ₃ человека IC₅₀ (нМ) = 4,4; α_vβ₅ человека IC₅₀ (нМ) = 10; и α_vβ₈ человека IC₅₀ (нМ) = 180.

Пример 22.

(±)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-1-ил)пропановая кислота



Пример 22А.

К раствору 2-метилпиримидин-5-карбальдегида (1,0 г, 8,19 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 5 г молекулярных сит (4Å), а затем этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (1,967 мл, 9,83 ммоль) и LiOH (0,235 г, 9,83 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через CELITE® и удаляли летучие вещества. Остаток растворяли в EtOAc и последовательно промывали 10% водным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением примера 22А (0,841 г, 4,38 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI) m/z 193.1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 7.61 (d, J=16.3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.56 (d, J=16.3 Гц, 1H), 4.31 (d, J=7.2 Гц, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Гц, 3H)

Пример 22В.

К раствору 3-бром-1H-пиразола (5 г, 34,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли DIEA (17,82 мл, 102 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (11,14 г, 51,0 ммоль). Добавляли каталитическое количество DMAP (0,042 г, 0,340 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь распределяли между CH₂Cl₂ и водой. Органический слой отделяли и промывали насыщ. NaCl. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 10% гексаны/этилацетат) с получением примера 22В (7,73 г, 31,3 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.07 (s, 2H), 1.67 (s, 9H)

Пример 22С.

Смесь примера 22В (7,0 г, 28,3 ммоль), пент-4-ин-2-ола (4,01 мл, 42,5 ммоль), триэтиламина (15,79 мл, 113 ммоль), хлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (1,193 г, 1,700 ммоль) и иодида меди(I) (0,216 г, 1,133 ммоль) в DMF (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл EtOAc, промывали 10% раствором LiCl и рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 100% этилацетат/гексаны) с получением примера 22С (7,0 г, 28,0 ммоль, выход 99%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества.

LCMS (ESI) m/z 251 (M+H)⁺.

Пример 22D.

Смесь из примера 22С (6,60 г, 26,4 ммоль) и Pd/C (8,42 г, 7,91 ммоль) в MeOH (200 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм) в течение 16 ч. После фильтрования на слое CELITE® и концентри-

рования выделяли пример 22D (6,68 г, 26,3 ммоль, выход 100%) в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ESI) m/z : 277.1 (M+Na)⁺.

Пример 22E.

К раствору примера 22D (6,60 г, 26,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (250 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десса-Мартина (13,21 г, 31,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли Et₂O, фильтровали через слой CELITE® и концентрировали с получением грязно-белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 80% EtOAc/гексаны) с получением примера 22E (4,61 г, 18,27 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI) m/z 253.1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.96 (d, J=2.8 Гц, 1H), 6.22 (d, J=2.8 Гц, 1H), 2.69 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.49 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.63 (s, 9H).

Пример 22F.

К раствору примера 22E (4,49 г, 17,80 ммоль) в CH₂Cl₂ (150 мл) добавляли пирролидин (3,24 мл, 39,20 ммоль) с последующим добавлением 2-аминоникотинальдегида (2,173 г, 17,80 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 ч и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением примера 22F (4,26 г, 12,59 ммоль, выход 71%).

LCMS (ESI) m/z 339.1 (M+H)⁺.

Пример 22G.

К раствору примера 22F (2,31 г, 6,83 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) добавляли TFA (10 мл, 130 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ (1 атм) и реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере N₂ (1 атм). CH₂Cl₂ и TFA удаляли под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 10% MeOH/CH₂Cl₂) с получением соли TFA примера 22G (2,03 г, 5,76 ммоль, выход 84%) в виде светло-коричневого масла.

LCMS (ESI) m/z 240.1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 11.84 (br. s., 2H), 9.09 (dd, J=4.3, 1.5 Гц, 1H), 8.28 (dd, J=8.0, 1.7 Гц, 1H), 8.16 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.66 (d, J=1.9 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.1, 4.5 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Гц, 1H), 6.27-6.18 (m, 1H), 3.06 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.25 (d, J=7.4 Гц, 2H).

К раствору соли TFA примера 22G (2,0 г, 5,68 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Diaion WA21J Resin (10 г, 5,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере N₂ (1 атм) в течение 0,5 ч. Смолу отфильтровывали, тщательно промывали MeOH и фильтрат концентрировали с получением примера 22G (1,168 г, 4,90 ммоль, выход 86%) в виде светло-коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ESI) m/z : 239.1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.12 (dd, J=4.1, 1.9 Гц, 1H), 8.20 (dd, J=8.0, 1.9 Гц, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 7.53 (d, J=1.4 Гц, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.14 (t, J=7.4 Гц, 2H), 2.83 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.31 (t, J=7.3 Гц, 2H).

Пример 22H.

Суспензию примера 22G (900 мг, 3,78 ммоль) и оксид платины(IV) (172 мг, 0,755 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (баллон, 1 атм) в течение 16 ч. После фильтрования на слое CELITE® и концентрирования Пример 22H (911 мг, 3,76 ммоль, выход 100%) выделяли в виде светло-желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ESI) m/z : 243.1 (M+H)⁺.

Пример 22I.

Смесь из примера 22H (100 мг, 0,413 ммоль) и карбоната цезия (403 мг, 1,238 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) перемешивали в течение 5 мин. Добавляли Пример 22A (79 мг, 0,413 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 15% MeOH/CH₂Cl₂) с получением примера 22I (90 мг, 0,207 ммоль, выход 50%) в виде светло-коричневого масла.

LCMS (ESI) m/z : 435.1 (M+H)⁺.

Пример 22.

К раствору примера 22I (63 мг, 0,145 ммоль) в MeOH (1,5 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (0,725 мл, 0,725 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar, 1 атм, в течение 1 ч. Смесь очищали преп. HPLC (Phenomenex Luna AXIA 5 u 21,2×100 мм, градиент 10 мин, прогон 17 мин, от 0% до 70% Растворителя А: 90% H₂O-10% ACN-0,1% TFA, растворитель В: 10% ACN-90% H₂O 0,1% TFA) с получением примера 22A (83 мг, 0,111 ммоль, 3TFA, выход 76%) в виде светло-коричневого масла.

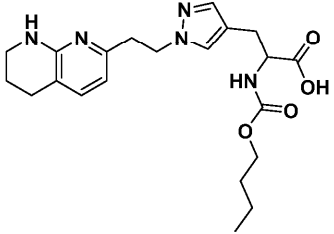
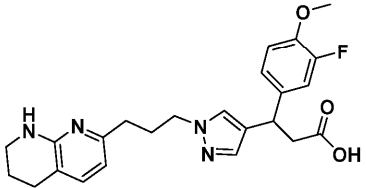
LCMS (ESI) m/z 407.0 (M+H)⁺.

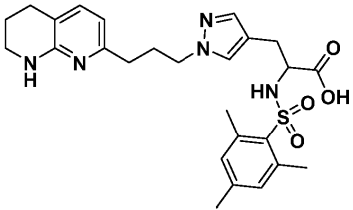
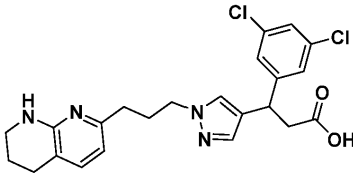
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.61 (s, 2H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.19-7.01 (m, 1H), 6.36-6.22 (m, 1H), 6.13-6.01 (m, 1H), 5.85-5.69 (m, 1H), 3.24 (d, $J=24.8$ Гц, 2H), 2.63-2.57 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.73 (br. s., 2H), 1.05-0.93 (m, 1H).

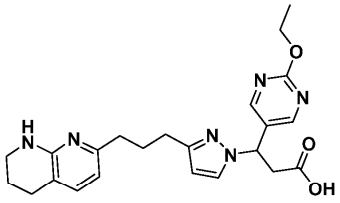
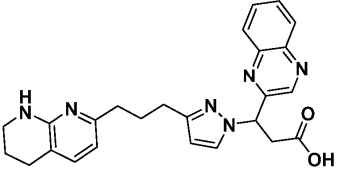
$\alpha\text{V}\beta 6$ человека IC_{50} (нМ) = 64.

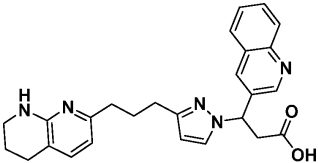
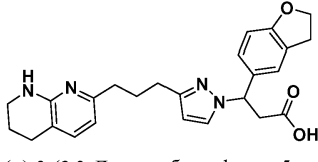
Следующие примеры (табл. А) были получены с использованием способов, аналогичных тем, которые указаны в табл. А1.

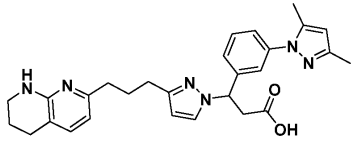
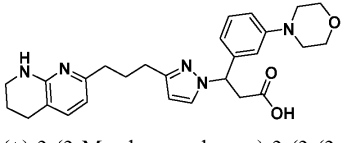
Таблица А1

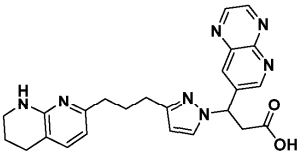
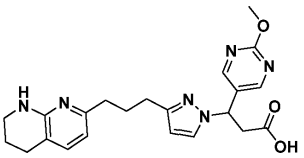
Пример	Структура и Наименование	Аналитические Данные	Способ
23	 <p>(±)-2-((Бутоксикарбонил)амино)-3-(1-(2-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.43 (s, 1H), 7.37 (br d, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.40 (br d, $J = 7.0$ Гц, 1H), 4.34 (t, $J = 6.4$ Гц, 2H), 4.20 (br t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.06 (br t, $J = 6.6$ Гц, 2H), 3.55 – 3.40 (m, 2H), 3.12 – 2.99 (m, 2H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 1.95 – 1.83 (m, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.51 – 1.35 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Гц, 3H) LC/MS (m/z) = 416.0 (M+H) $^+$. $\alpha\text{V}\beta 6$ человека IC_{50} (нМ) = 1,020.	Пример 5
24	 <p>(±)-3-(3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота</p>	^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.49 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 3H), 6.47 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 4.34 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 4.20 – 4.00 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 4H), 2.57 – 2.43 (m, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H) LC/MS (m/z) = 439. 3 (M+H) $^+$. $\alpha\text{V}\beta 6$ человека IC_{50} (нМ) = 117.	Пример 7

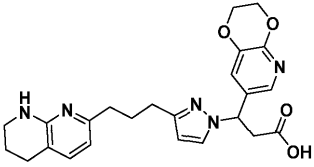
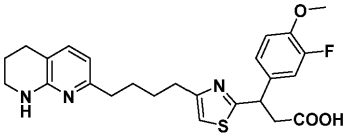
25	 <p>(±)-3-(1-(3-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-((2,4,6-триметилфенил)сульфонамидо)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 7.52 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 2H), 6.57 (br s, 1H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 4.02 – 3.91 (m, 1H), 3.65 (t, <i>J</i> = 4.7 Гц, 1H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 2.99 – 2.72 (m, 4H), 2.65 – 2.58 (m, 6H), 2.49 (br t, <i>J</i> = 6.6 Гц, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.25 – 2.07 (m, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 2H) LC/MS (m/z) = 511.9 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 395.	Пример 6
26	 <p>(±)-3-(3,5-Дихлорфенил)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 5H), 6.54 – 6.42 (m, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.0 Гц, 1H), 4.13 (dt, <i>J</i> = 11.0, 6.5 Гц, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 2.81 – 2.68 (m, 4H), 2.54 – 2.34 (m, 2H), 2.16 (br d, <i>J</i> = 10.5 Гц, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 2H) LC/MS (m/z) = 459.0 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 27.	Пример 7

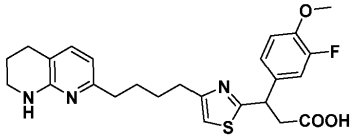
27	 <p>(±)-3-(2-Этиксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8.55 (s, 2H), 8.46 – 8.42 (m, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 6.65 – 6.57 (m, 1H), 6.18 – 6.15 (m, 1H), 5.89 – 5.84 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Гц, 2H), 3.56 – 3.49 (m, 2H), 3.49 – 3.44 (m, 1H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 16.6, 6.2 Гц, 1H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.75 – 2.67 (m, 3H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 3H) LC/MS (m/z) = 437.0 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 9.4; αVβ1 человека IC50 (нМ) = 144; αVβ3 человека IC50 (нМ) = 2.3; αVβ5 человека IC50 (нМ) = 0.76; и αVβ8 человека IC50 (нМ) = 1,800.	Пример 22
28	 <p>(±)-3-(Хиноксалин-2-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO- <i>d</i> ₆) □ 8.70 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 6.48 – 6.40 (m, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> = 1.7 Гц, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.38 (br. s., 1H), 2.72 (br. s., 2H), 2.51 (br. s., 5H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 4H). LC/MS (m/z) = 443.1 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 5,500.	Пример 22

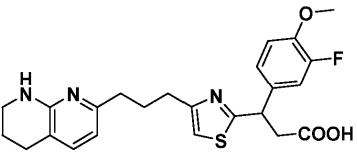
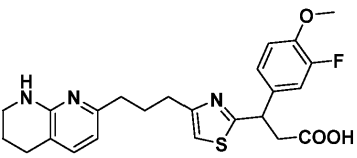
29	 <p>(±)-3-(3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.25 – 6.18 (m, 1H), 6.09 – 6.05 (m, 1H), 6.02 – 5.93 (m, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 2.62 – 2.56 (m, 2H), 2.49 – 2.46 (m, 2H), 2.44 – 2.36 (m, 2H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.69 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 442.2 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 11.20; αVβ1 человека IC50 (нМ) = 286; αVβ3 человека IC50 (нМ) = 1.7; αVβ5 человека IC50 (нМ) = 6.5; и αVβ8 человека IC50 (нМ) = 2,900.	Пример 22
30	 <p>(±)-3-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)-3-(3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7.66 (br. s., 1H), 7.19 (br. s., 1H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.74 – 6.62 (m, 1H), 6.30 – 6.23 (m, 1H), 6.07 – 5.99 (m, 1H), 5.74 – 5.51 (m, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 8.7 Гц, 2H), 3.23 (br. s., 2H), 3.15 – 3.06 (m, 2H), 2.60 (br. s., 2H), 2.51 – 2.40 (m, 6H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 433.2 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 5.7; αVβ1 человека IC50 (нМ) = 100; αVβ3 человека IC50 (нМ) = 11; αVβ5 человека IC50 (нМ) = 230; и αVβ8 человека IC50 (нМ) = 2,010.	Пример 22

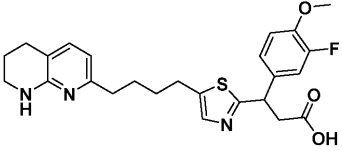
31	 <p>(±)-3-(3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7.77 (br s, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 5H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 6.22 (br d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 6.05 (s, 2H), 5.81 (br s, 1H), 3.27 – 3.20 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.60 (br t, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 2.43 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (br s, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.1 Гц, 1H). LC/MS (m/z) = 485.0 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 5.2; αVβ1 человека IC50 (нМ) = 63; αVβ3 человека IC50 (нМ) = 7.5; и αVβ8 человека IC50 (нМ) = 3,300.	Пример 22
32	 <p>(±)-3-(3-(3-Морфолинофенил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.14 (t, <i>J</i> = 7.9 Гц, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.82 – 6.77 (m, 1H), 6.68 (br d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.71 – 5.60 (m, 1H), 3.69 (br s, 6H), 3.31 – 3.20 (m, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 5H), 2.59 (br t, <i>J</i> = 5.9 Гц, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 2.42 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 476.2 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.3; αVβ1 человека IC50 (нМ) = 43; αVβ3 человека IC50 (нМ) = 5.5; и αVβ8 человека IC50 (нМ) = 2,700.	Пример 22

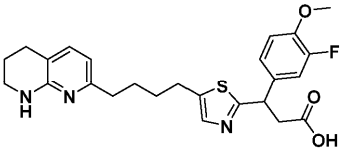
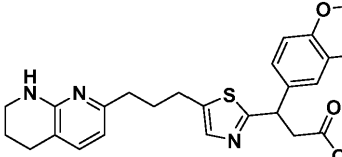
33	 <p>(±)-3-(Пиридо[2,3-<i>b</i>]пиразин-7-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9.16 – 9.00 (m, 3H), 8.29 – 8.17 (m, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 1H), 7.03 – 6.91 (m, 1H), 6.25 – 6.10 (m, 3H), 3.64 – 3.51 (m, 1H), 3.38 – 3.11 (m, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 1H), 2.77 – 2.68 (m, 1H), 1.98 – 1.67 (m, 4H), 1.33 – 1.14 (m, 3H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.1 Гц, 1H) LC/MS (<i>m/z</i>) = 444.4 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2,800.	Пример 22
34	 <p>(±)-3-(2-Метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8.55 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.02 (br d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.22 (br d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.75 (br t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (br s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (br d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 2H). LC/MS (<i>m/z</i>) = 423.3 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 10.	Пример 22

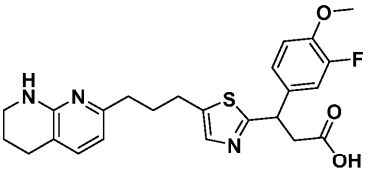
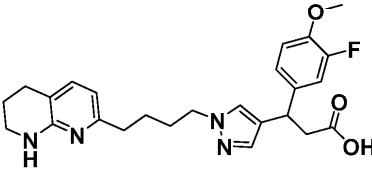
35	 <p>(±)-3-(2,3-Дигидро[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-7-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1<i>H</i>-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 7.70 (br d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 6.25 (br d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.41 (br s, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (br s, 2H) LC/MS (m/z) = 450.4 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 17.	Пример 22
36	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.42 (d, <i>J</i> = 7.60 Гц, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 7.60 Гц, 1H), 4.79-4.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, <i>J</i> = 5.60 Гц, 2H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 5H), 2.54-2.64 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.47-1.49 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 470.3 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 157.	Пример 13

37	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 2)</p>	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7.42 (d, $J = 7.60$ Гц, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 7.60$ Гц, 1H), 4.79-4.80 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (t, $J = 5.60$ Гц, 2H), 3.23-3.26 (m, 1H), 2.73-2.85 (m, 5H), 2.54-2.64 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 1H), 1.47-1.49 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 470.3 (M+H) ⁺ . $\alpha\text{V}\beta 6$ человека IC ₅₀ (нМ) = 2.0; $\alpha\text{V}\beta 1$ человека IC ₅₀ (нМ) = 160; $\alpha\text{V}\beta 3$ человека IC ₅₀ (нМ) = 1.7; $\alpha\text{V}\beta 5$ человека IC ₅₀ (нМ) = 1.1; и $\alpha\text{V}\beta 8$ человека IC ₅₀ (нМ) = 870.	Пример 13
----	--	---	-----------

38	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.46 (d, J = 3.20 Гц, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 4H), 6.56 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 - 3.50 (m, 2H), 3.15 - 3.16 (m, 1H), 2.76 - 2.87 (m, 5H), 2.55 - 2.61 (m, 2H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 456.2 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2.1; αVβ1 человека IC50 (нМ) = 66; αVβ3 человека IC50 (нМ) = 2.3; и αVβ8 человека IC50 (нМ) = 860.	Пример 15
39	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 2)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.46 (d, J = 3.20 Гц, 1H), 7.03 - 7.13 (m, 4H), 6.56 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 - 3.50 (m, 2H), 3.15 - 3.16 (m, 1H), 2.76 - 2.87 (m, 5H), 2.55 - 2.61 (m, 2H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 1.90 - 1.98 (m, 2H). LC/MS (m/z) = 456.2 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 23.	Пример 15

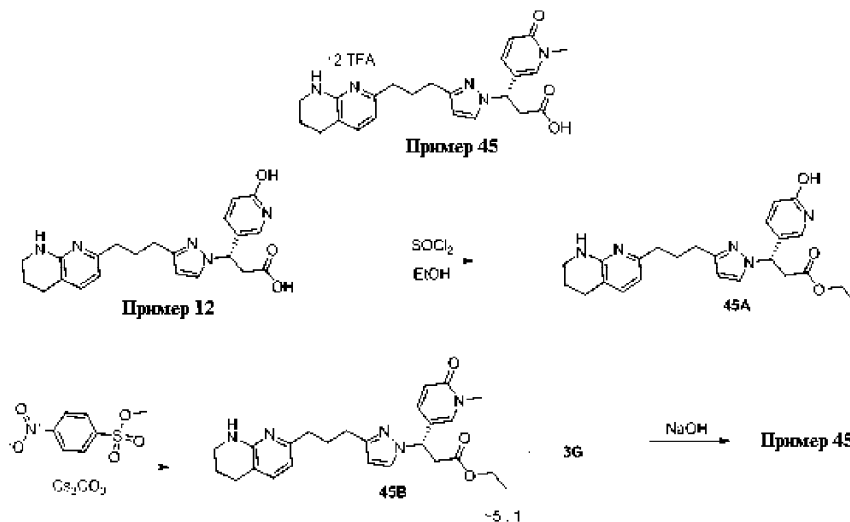
40	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 6.45 (d, <i>J</i> = 7.03 Гц, 1 H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 9.54, 6.53 Гц, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 3 H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.02 Гц, 2 H), 2.53 (t, <i>J</i> = 7.28 Гц, 2 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 1.56 - 1.78 (m, 4 H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 470.2 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 17; αVβ3 человека IC ₅₀ (нМ) = 28; αVβ5 человека IC ₅₀ (нМ) = 10; и αVβ8 человека IC ₅₀ (нМ) = 2,600.	Пример 17
----	--	--	-----------

41	 <p>(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 2)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.32 - 7.41 (m, 2 H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1 H), 6.45 (d, <i>J</i> = 7.03 Гц, 1H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 9.54, 6.53 Гц, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.42 - 3.48 (m, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 1 H), 2.82 - 2.95 (m, 3 H), 2.77 (t, <i>J</i> = 6.02 Гц, 2 H), 2.53 (t, <i>J</i> = 7.28 Гц, 2 H), 1.87 - 1.98 (m, 2 H), 1.56 - 1.78 (m, 4 H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 470.2 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 5.9.	Пример 17
42	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.34 - 7.42 (m, 2H), 6.98 - 7.11 (m, 3H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.53 Гц, 1H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41 - 3.46 (m, 2H), 3.17 - 3.26 (m, 1H), 2.90 - 2.98 (m, 1H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.28 Гц, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.27 Гц, 2H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 1.86 - 2.02 (m, 4H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 456.2 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 28.	Пример 19

43	 <p>3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота (Энантиомер 2)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 7.34 - 7.42 (m, 2H), 6.98 - 7.11 (m, 3H), 6.50 (d, <i>J</i> = 7.53 Гц, 1H), 4.65 - 4.78 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.41 - 3.46 (m, 2H), 3.17 - 3.26 (m, 1H), 2.90 - 2.98 (m, 1H), 2.86 (t, <i>J</i> = 7.28 Гц, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> = 6.27 Гц, 2H), 2.60 - 2.66 (m, 2H), 1.86 - 2.02 (m, 4H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 456.2 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 18.	Пример 19
44	 <p>3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-пиразол-4-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.09 - 6.91 (m, 3H), 6.43 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 10.0, 6.7 Гц, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (t, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 4H), 2.57 - 2.40 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 4H), 1.49 - 1.34 (m, 1H), 1.28 - 1.14 (m, 1H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 453.4 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 64.	Пример 11

Пример 45.

(S)-3-(1-Метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты дитрифторацетатная соль



-5.1

Пример 45А.

SOCl_2 (9,93 мкл, 0,136 ммоль) добавляли по каплям к раствору примера 12 при комнатной температуре (37,6 мг, 0,059 ммоль) в EtOH (0,592 мл). После перемешивания в течение ночи растворитель удаляли под вакуумом и остаток растворяли в DCM и промывали насыщ. NaHCO_3 (2×). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением 45А (17,2 мг, 0,038 ммоль, выход 64%) в виде прозрачного масла.

LCMS (ES): m/z 436.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.66-7.57 (m, 2H), 7.39 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J=9.6$ Гц, 1H), 6.36 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.11 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.64 (dd, $J=9.1, 6.3$ Гц, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.16 (dd, $J=16.1, 6.2$ Гц, 1H), 2.71 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.61 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 2.54 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

Пример 45В.

Смесь из примера 45А (10 мг, 0,023 ммоль), метил-4-нитробензолсульфонат (5,0 мг, 0,023 ммоль) и Cs_2CO_3 (11,2 мг, 0,034 ммоль) в DMF (0,221 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч добавляли дополнительное количество Cs_2CO_3 (2,8 мг) и метил 4-нитробензолсульфонат (1,3 мг) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и фильтровали через слой Celite ®. Фильтрат концентрировали под вакуумом и остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100 мм; подвижная фаза А: 10% MeOH -90% H_2O - 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA; градиент: от 0 до 100% В в течение 10 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением соли дитрифторуксусной кислоты примера 45В (10,1 мг, 0,013 ммоль, выход 56%) в виде прозрачного масла.

LCMS (ES): m/z 450.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.65 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 6.59 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 6.13 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 5.64 (dd, $J=9.4, 6.1$ Гц, 1H), 4.07 (qd, $J=7.1, 3.0$ Гц, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (d, $J=5.8$ Гц, 2H), 3.41 (dd, $J=16.2, 9.4$ Гц, 1H), 3.16 (dd, $J=16.2, 6.1$ Гц, 1H), 2.81 (t, $J=6.1$ Гц, 2H), 2.68 (dt, $J=15.8, 7.8$ Гц, 4H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.15 (t, $J=7.2$ Гц, 3H) и пример 3G (3.2 мг, 4.72 мкмоль, выход 21%) в виде прозрачного масла при соотношении ~5:1 по аналитической HPLC.

Пример 45.

К раствору примера 45В (4,1 мг, 6,1 мкмоль) в EtOH (0,178 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (30 мкл, 0,030 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подкисляли 1 М водн. HCl и затем повторно концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5 мкм C18 21,2×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% TFA; градиент: 5-100% В в течение 10 мин, затем удерживание 2 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением соли дитрифторуксусной кислоты примера 45 (1,4 мг, 2,0 мкмоль) (выход 34%) в виде грязно-белого твердого вещества.

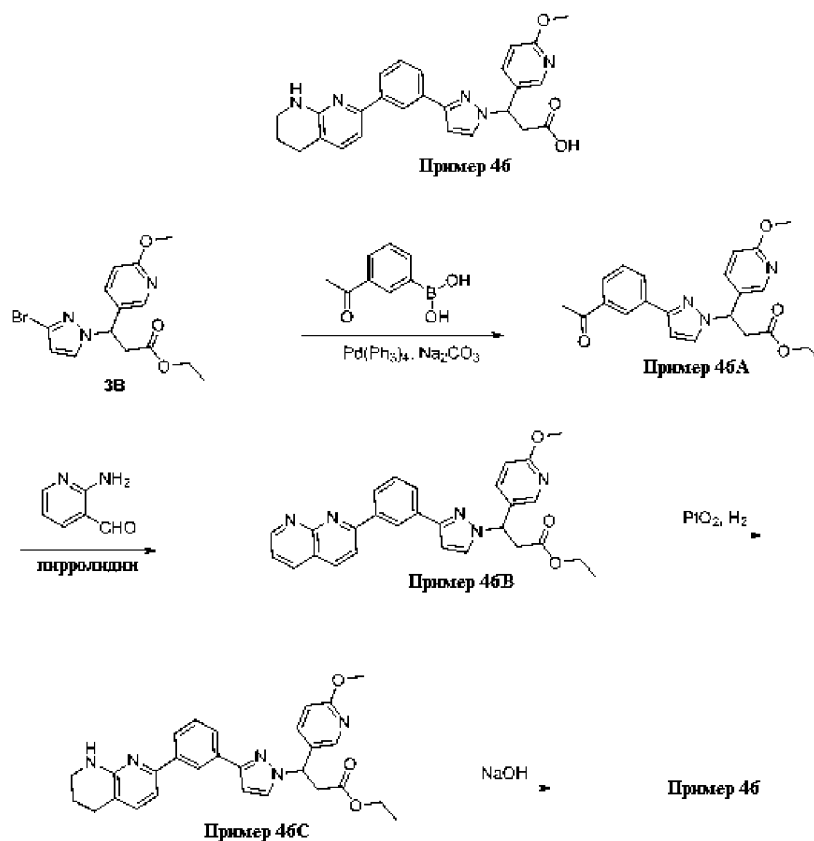
LCMS (ES): m/z 422.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.71 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 7.61-7.44 (m, 2H), 6.59 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.49 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 6.13 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 5.67-5.58 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.14 (dd, $J=16.5, 6.1$ Гц, 1H), 2.81 (br t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.68 (dt, $J=11.8, 7.4$ Гц, 4H), 2.01-1.88 (m, 4H).

$\alpha_v\beta_6$ человека IC_{50} (нМ) = 1,6; $\alpha_v\beta_3$ человека IC_{50} (нМ) = 1,6 и $\alpha_v\beta_8$ человека IC_{50} (нМ) = 3020.

Пример 46.

(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)фенил)-1Н-пирозол-1-ил)пропановая кислота

**Пример 46А.**

К дегазированной смеси примера 3В (100 мг, 0,282 ммоль), 2,0 М водн. Na_2CO_3 (0,282 мл, 0,565 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16,3 мг, 0,014 ммоль) в DMF (1,41 мл) добавляли (3-ацетилфенил)бороновую кислоту (50,9 мг, 0,311 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в герметичном реакционном сосуде. Через 8 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывали 10% водн. LiCl, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5m C18 21,2×100 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 20-100% В в течение 10 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением соли дитрифторуксусной кислоты примера 46А (21,4 мг, 0,054 ммоль, выход 19%) в виде прозрачного масла.

LCMS (ES): m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 8.37 (t, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.08 (dd, $J=8.8, 2.4$ Гц, 1H), 8.01 (dt, $J=7.9, 1.3$ Гц, 1H), 7.91 (dt, $J=7.8, 1.5$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.51 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=9.0$ Гц, 1H), 6.63 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 5.90 (dd, $J=8.1, 6.8$ Гц, 1H), 4.13 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.62 (dd, $J=16.5, 8.4$ Гц, 1H), 3.23 (dd, $J=16.5, 6.6$ Гц, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 46В.

Титульное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 10G, используя в качестве исходного материала пример 46А (12,5 мг, 0,026 ммоль, выход 48%, оранжевое масло).

LCMS (ES): m/z 480.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9.10-9.06 (m, 1H), 8.76 (t, $J=1.7$ Гц, 1H), 8.50 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 8.46 (dd, $J=8.1, 2.0$ Гц, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 7.84 (dd, $J=8.8, 2.6$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.69-7.54 (m, 4H), 6.80 (dd, $J=5.6, 3.2$ Гц, 2H), 5.95 (dd, $J=9.0, 6.4$ Гц, 1H), 4.10 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (dd, $J=16.2, 9.1$ Гц, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 1.16 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 46С.

Титульное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 10H, с использованием примера 46В в качестве исходного материала: (12,0 мг, 0,025 ммоль, выход 95%, оранжевое масло).

LCMS (ES): m/z 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.25 (t, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.19 (d, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.83-7.70 (m, 4H), 7.43 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.95 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.78 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 5.91 (dd, $J=9.0, 6.4$ Гц, 1H), 4.08 (q, $J=7.3$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.59 (dd, $J=16.2, 9.1$ Гц, 1H), 3.42 (dd, $J=10.8, 5.3$ Гц, 2H), 3.26 (dd, $J=16.2, 6.3$ Гц, 1H), 2.77 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Пример 46.

К раствору примера 46С (12 мг, 0,025 ммоль) в EtOH (0,730 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (74 мкл, 0,074 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подкисляли 1 М водн. HCl и затем повторно концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 16-56% В в течение 20 мин, затем удерживание 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением примера 46 (7,8 мг, 0,017 ммоль, выход 67%).

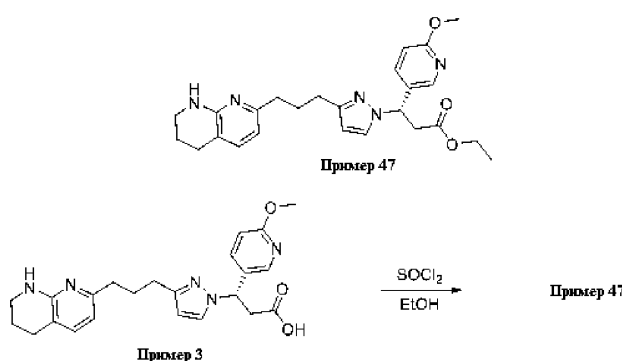
LCMS (ES): m/z 456.3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.84-7.65 (m, 4H), 7.43 (t, $J=1.1$ Гц, 1H), 7.33 (d, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.67 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.89 (t, $J=7.5$ Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=16.0, 8.5$ Гц, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.19 (dd, $J=16.0, 6.5$ Гц, 1H), 2.79 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC_{50} (нМ) = 28 $\alpha_V\beta_3$ человека IC_{50} (нМ) = 14; $\alpha_V\beta_5$ человека IC_{50} (нМ) = 11 и $\alpha_V\beta_8$ человека IC_{50} (нМ) = 8200.

Пример 47.

Этил (S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропанат



К раствору примера 2 (0,166 г, 0,394 ммоль) при комнатной температуре по каплям добавляли $SOCl_2$ (0,066 мл, 0,906 ммоль) в EtOH (3,94 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи растворитель удаляли под вакуумом с получением соли трихлорной кислоты примера 47 (251 мг, 0,449 ммоль) в виде неочищенного желто-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. 15 мг этого неочищенного материала дополнительно очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 21-61% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением примера 47 (11,9 мг, 0,025 ммоль).

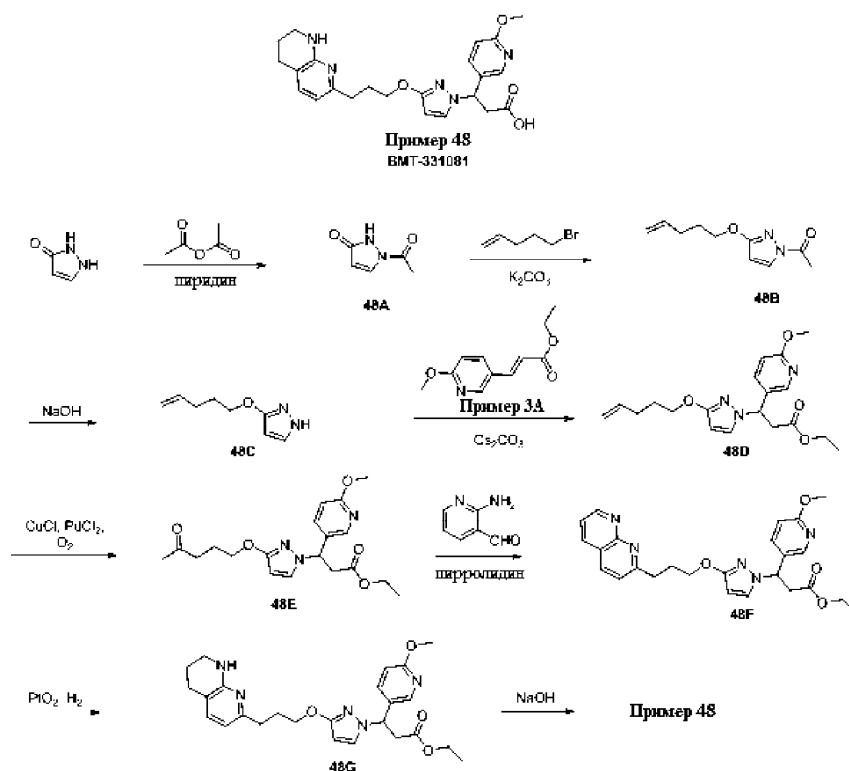
LCMS (ES): m/z 450.3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.07 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J=8.7, 2.5$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.74 (d, $J=8.7$ Гц, 1H), 6.54 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.11 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.79 (dd, $J=9.0, 6.4$ Гц, 1H), 4.06 (qd, $J=7.1, 1.9$ Гц, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.20 (dd, $J=16.0, 6.3$ Гц, 1H), 2.79 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.72-2.52 (m, 4H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.14 (t, $J=7.1$ Гц, 3H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC_{50} (нМ) = 11; $\alpha_V\beta_3$ человека IC_{50} (нМ) = 1120 и $\alpha_V\beta_5$ человека IC_{50} (нМ) = 270.

Пример 48.

(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропокси)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота

**Пример 48А.**

Титульное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным в WO 2011/026937: (549 мг, 4,35 ммоль, выход 73%, твердое вещество белого цвета).

LCMS (ES): m/z 127.3 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 11.12-10.87 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 6.00 (d, $J=3.1$ Гц, 1H), 2.47 (s, 3H).

Пример 48В.

Суспензию примера 48А (50 мг, 0,396 ммоль), коммерчески доступный 5-бромпент-1-ен (0,063 мл, 0,528 ммоль) и K_2CO_3 (60,3 мг, 0,436 ммоль) в DMF (1,32 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 25% EtOAc/гексаны) с получением примера 48В (61 мг, 0,314 ммоль, выход 79%) в виде прозрачного масла.

LCMS (ES): m/z 195.2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.06 (d, $J=3.1$ Гц, 1H), 5.96 (d, $J=3.1$ Гц, 1H), 5.92-5.67 (m, 1H), 5.16-4.95 (m, 2H), 4.25 (t, $J=6.5$ Гц, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.31-2.13 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H).

Пример 48С.

К раствору примера 48В (61 мг, 0,314 ммоль) в MeOH (0,785 мл) добавляли 6 М водн. NaOH (0,052 мл, 0,314 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч летучие вещества удаляли под вакуумом, а остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (2×). Водный слой подвергали обратной экстракции EtOAc (2×) и объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом с получением примера 48С (48,7 мг, 0,320 ммоль) в виде неочищенного желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

LCMS (ES): m/z 153.2 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 9.78-8.45 (m, 1H), 7.37 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 5.86 (ddt, $J=17.0, 10.2, 6.6$ Гц, 1H), 5.74 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 5.12-5.04 (m, 1H), 5.00 (dd, $J=10.3, 1.5$ Гц, 1H), 4.17 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H).

Пример 48D.

Смесь из примера 48С (48,7 мг, 0,320 ммоль) и Cs_2CO_3 (313 мг, 0,960 ммоль) в CH_3CN (2,13 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 5 мин добавляли пример 3А (66,3 мг, 0,320 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением примера 48D (35,6 мг, 0,099 ммоль, выход 31%) в виде светло-желтого масла.

LCMS (ES): m/z 360.1 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J=2.5$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J=8.5, 2.5$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J=2.2$ Гц, 1H),

6.71 (d, J=8.5 Гц, 1H), 5.93-5.77 (m, 1H), 5.61 (d, J=2.2 Гц, 1H), 5.53 (dd, J=8.4, 6.5 Гц, 1H), 5.06 (dd, J=17.1, 1.7 Гц, 1H), 4.99 (dd, J=10.2, 1.7 Гц, 1H), 4.17-4.04 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (dd, J=16.2, 8.5 Гц, 1H), 3.01 (dd, J=16.2, 6.6 Гц, 1H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.93-1.76 (m, 2H), 1.19 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 48E.

Раствор примера 48D (35,6 мг, 0,099 ммоль), CuCl (29,4 мг, 0,297 ммоль) и PdCl₂ (17,6 мг, 0,099 ммоль) в DMF (2,03 мл) и воде (0,508 мл) перемешивали в атмосфере O₂ (1 атм, баллон) при комнатной температуре. Через 7 ч реакцию смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Luna AXIA 5u C18 21,2×100 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:H₂O с 0,1% TFA; градиент: 5-100% в течение 10 мин, затем удерживание в течение 2 мин при 100% В, поток: 20 мл/мин с получением соли дитрифторуксусной кислоты примера 48E (19,9 мг, 0,033 ммоль, выход 33%) в виде коричневого масла.

LCMS (ES): m/z 376.1 [M+H]⁺.

Пример 48F.

Титульное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 10G, с использованием примера 48E в качестве исходного вещества: (15,2 мг, 0,033 ммоль, выход 100%, оранжевое масло).

LCMS (ES): m/z 462.2.

Пример 48G.

Титульное соединение синтезировали в соответствии со способом, описанным для синтеза примера 10H, с использованием примера 48F в качестве исходного вещества: (15,4 мг, 0,033 ммоль, выход 100%, коричневое масло).

LCMS (ES): m/z 466.2.

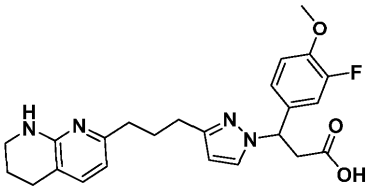
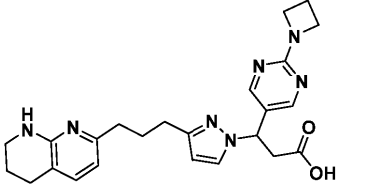
Пример 48.

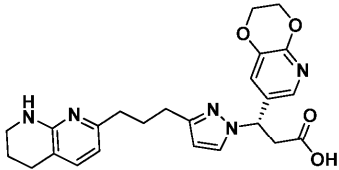
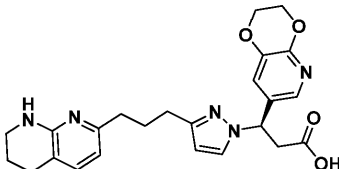
К раствору примера 48G (15,4 мг, 0,033 ммоль) в EtOH (0,599 мл) добавляли 1 М водн. NaOH (0,099 мл, 0,099 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Остаток подкисляли 1 М водн. HCl и затем повторно концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 4 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин) с получением примера 48 (4,6 мг, 0,010 ммоль, выход 31%).

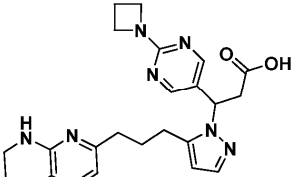
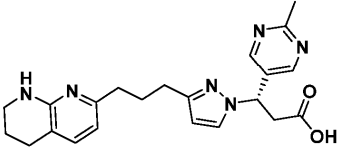
LCMS (ES): m/z 438.2 [M+H]⁺.

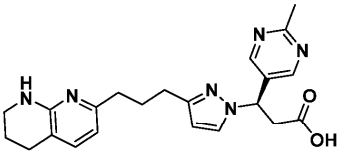
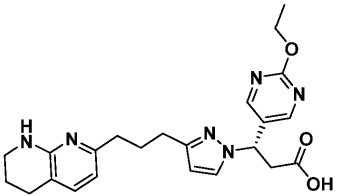
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.66 (dd, J=8.7, 2.4 Гц, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.7 Гц, 1H), 6.51 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 5.62 (br dd, J=9.4, 4.8 Гц, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.35 (brs, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.17 (br dd, J=13.5, 6.8 Гц, 1H), 2.09 (br dd, J=13.3, 6.9 Гц, 1H), 1.91 (quin, J=6.0 Гц, 2H).

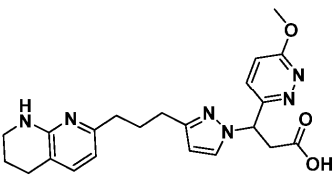
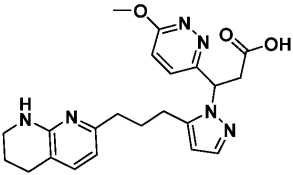
α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 29; α_vβ₃ человека (нМ) = 7,5 и α_vβ₅ человека IC₅₀ (нМ) = 2,7.

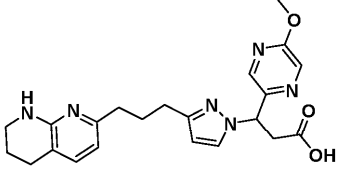
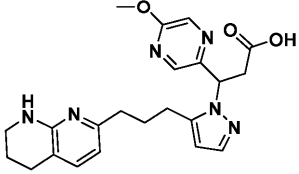
Пример	Структура и Наименование	Аналитические Данные	Способ
49	 <p data-bbox="459 600 831 741">(±)-3-(3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	<p data-bbox="858 237 1118 763">¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.48 (d, <i>J</i> = 1.5 Гц, 1H), 7.94 (br d, <i>J</i> = 11.9 Гц, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.84 (br d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 4.03 (br s, 3H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.39 (br t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 3.22 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 2.66 - 2.58 (m, 2H), 2.57 - 2.48 (m, 2H).</p> <p data-bbox="858 779 1118 831">LCMS (ES): <i>m/z</i> 439.1 [M+H]⁺.</p> <p data-bbox="858 846 1118 898">αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 24.</p>	Пример 22
50	 <p data-bbox="459 1261 831 1447">(±)-3-(2-(Азетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	<p data-bbox="858 920 1118 1581">¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.30 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.58 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 1H), 3.98 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 3.05 (br dd, <i>J</i> = 15.9, 7.0 Гц, 1H), 2.59 (br t, <i>J</i> = 6.0 Гц, 2H), 2.47 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.27 (quin, <i>J</i> = 7.4 Гц, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (br d, <i>J</i> = 5.5 Гц, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 448.4 [M+H]⁺. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 6.4.</p>	Пример 22

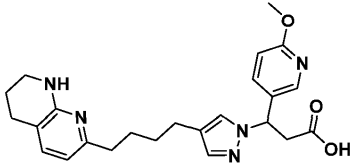
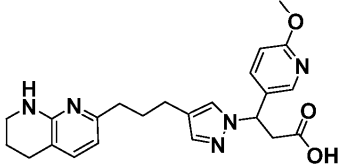
51	 <p>(S)-3-(2,3- Дигидро[1,4]диоксино[2,3- b]пиридин-7-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8- тетрагидро-1,8-нафтиридин-2- ил)пропил)-1H-пиразол-1- ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7.70 (br d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 6.25 (br d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.41 (br s, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (br s, 2H). LCMS (ES): m/z 450.1 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.9.	Пример 22 & 8
52	 <p>(R)-3-(2,3- Дигидро[1,4]диоксино[2,3- b]пиридин-7-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8- тетрагидро-1,8-нафтиридин-2- ил)пропил)-1H-пиразол-1- ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7.70 (br d, <i>J</i> = 12.6 Гц, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i> = 7.0 Гц, 1H), 6.25 (br d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.19 (br s, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.59 (br s, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.41 (br s, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (br s, 2H). LCMS (ES): m/z 450.1 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 730.	Пример 22 & 9

53	 <p>(±)-3-(2-(Азетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.23 (s, 2H), 7.55 (br d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 1H), 6.56 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 6.13 - 6.03 (m, 1H), 5.75 - 5.56 (m, 1H), 3.98 (br t, <i>J</i> = 7.5 Гц, 4H), 3.40 (br d, <i>J</i> = 5.5 Гц, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 1H), 3.05 (br dd, <i>J</i> = 16.8, 5.2 Гц, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 6H), 2.28 (br t, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 2H), 1.82 (br s, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 448.4 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 140.	Пример 22
54	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8.64 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 5.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 6.2 Гц, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.81 (br t, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 2.69 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 407.0 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 18; αVβ3 человека IC ₅₀ (нМ) = 7.3; и αVβ5 человека IC ₅₀ (нМ) = 0.99.	Пример 22 & 8

55	 <p>(<i>R</i>)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1<i>H</i>-пирозол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8.64 (s, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 5.90 (dd, <i>J</i> = 8.9, 6.2 Гц, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.81 (br t, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 2.69 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 407.0 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 900.	Пример 22 & 9
56	 <p>(<i>S</i>)-3-(2-Этоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1<i>H</i>-пирозол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ 8.53 (s, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> = 2.2 Гц, 1H), 4.41 (q, <i>J</i> = 7.1 Гц, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.25 (dd, <i>J</i> = 16.5, 6.3 Гц, 1H), 2.81 (br t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 2.68 (q, <i>J</i> = 7.2 Гц, 4H), 2.04 (s, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 3H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 437.1 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 7.1.	Пример 22 & 8

57	 <p>(±)-3-(6-Метоксипиридазин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 1.9 Гц, 1H), 5.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 2.59 (br t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.74 (quin, <i>J</i> = 5.9 Гц, 2H), 1.23 (s, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 422.9 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 51.	Пример 22
58	 <p>(±)-3-(6-Метоксипиридазин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7.38 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 9.2 Гц, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 9.3 Гц, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.00 (br dd, <i>J</i> = 8.4, 6.0 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 2.72 (qt, <i>J</i> = 15.4, 7.9 Гц, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i> = 6.2 Гц, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.75 (quin, <i>J</i> = 5.8 Гц, 2H), 1.24 (s, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 423.0 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2100..	Пример 22

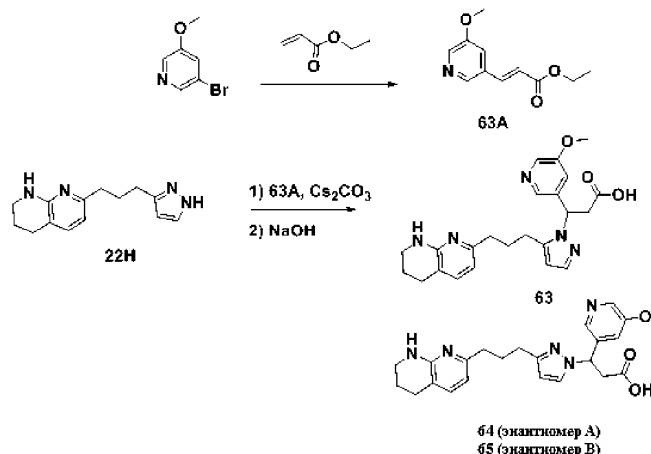
59	 <p>(±)-3-(5-Метоксипиразин-2-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.05 (d, <i>J</i> = 2.1 Гц, 1H), 5.82 (t, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (br s, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.49 - 2.46 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 5H), 1.24 (s, 2H) LCMS (ES): <i>m/z</i> 423.1 [M+H] ⁺ : αVβ6 человека IC50 (нМ) = 110.	Пример 22
60	 <p>(±)-3-(5-Метоксипиразин-2-ил)-3-(5-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.51 (br d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.9 Гц, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 3H), 3.35 (br d, <i>J</i> = 5.2 Гц, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.79 - 2.58 (m, 7H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 423.0 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 500.	Пример 22

61	 <p>(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 1.8 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.50 (br d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 5.71 (br dd, <i>J</i> = 8.4, 6.6 Гц, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.10 (dd, <i>J</i> = 16.3, 6.3 Гц, 1H), 2.70 (br t, <i>J</i> = 5.8 Гц, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (br t, <i>J</i> = 7.3 Гц, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 2H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 436.1 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 56.	Пример 22
62	 <p>(±)-3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.67 (br d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.64 - 7.61 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.3 Гц, 1H), 5.72 (br t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.36 - 3.20 (m, 2H), 3.20 - 3.03 (m, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i> = 6.1 Гц, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 1.81 - 1.70 (m, 4H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 422.1 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 170.	Пример 22

Пример 63. 3-(5-Метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (рацемическая, N1 пиразольный региоизомер).

Пример 64. 3-(5-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (энантиомер А, N2 пиразольный региоизомер).

Пример 65. 3-(5-Метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (энантиомер В, N2 пиразольный региоизомер)



Пример 63А.

К раствору 3-бром-5-метоксипиридина (2,0 г, 10,64 ммоль), этилакрилата (4,03 мл, 37,2 ммоль), триэтиламина (4,00 мл, 28,7 ммоль) и три-*o*-толилфосфина (0,54 г, 1,769 ммоль) в ACN (13,30 мл), который дегазировали азотом в течение 10 мин, добавляли ацетат палладия(II) (0,27 г, 1,20 ммоль). Затем сосуд нагревали при 90°C в течение 8 ч, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (0-75% EtOAc/Hex) с получением примера 63А (1,83 г, 8,83 ммоль, выход 83%) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS (ESI) *m/z* 208.0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.39-8.31 (m, 1H), 8.26 (d, J=2.8 Гц, 1H), 7.77-7.59 (m, 2H), 6.71 (d, J=16.0 Гц, 1H), 4.28 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Гц, 3H).

К раствору примера 22H (0,35 г, 1,44 ммоль) и примера 63А (0,30 г, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли карбонат цезия (1,41 г, 4,33 ммоль) и сосуд нагревали до 80°C в течении 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в потоке азота. Неочищенный материал [LCMS (ESI) *m/z* 450.4 и 422.3 (M+H)⁺] растворяли в MeOH (7,33 мл) и обрабатывали 1 М NaOH (1,466 мл, 1,466 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой HPLC (начальный % B=10, конечный % B=90, градиентное время = 10 мин, скорость потока = 40 мл/мин, длина волны = 220, растворитель A = 10% MeOH - 90% воды - 0,1% TFA, растворитель B = 90% MeOH - 10% воды - 0,1% TFA, Phenomenex Luna 5u C18 (100×30 мм) с получением 324 мг желтого масла. Материал далее отделяли с помощью хирального разделения SFC (Chromegachiral CC4, 21×250 мм, 5 мкм, 43% MeOH/ACN (0,1% NH₄OH)/57% CO₂, 45 мл/мин, 120 бар, 40°C, 220 нм) с получением примера 63 (рацемат), примера 64 (энантиомер А) и примера 65 (энантиомер В).

Пример 63 (рацемат, N1 пиразольный региоизомер, 31,6 мг, выход 9,8%): LCMS (ESI) *m/z* 422.3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.19-8.04 (m, 1H), 8.02-7.84 (m, 1H), 7.42 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 6.41 (d, J=7.1 Гц, 1H), 6.06 (d, J=1.0 Гц, 1H), 5.97 (br dd, J=8.8, 5.1 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.82 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 2.73 (br t, J=5.9 Гц, 3H), 2.58 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.17 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 13; $\alpha_V\beta_3$ человека IC₅₀ (нМ) = 8,0; $\alpha_V\beta_5$ 5 IC₅₀ (нМ) = 0,87 и $\alpha_V\beta_8$ человека IC₅₀ (нМ) = 770.

Пример 64 (энантиомер А, N2 пиразольный региоизомер, 52 мг, выход 16%): LCMS (ESI) *m/z* 422.3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.50-7.87 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.47 (br d, J=7.3 Гц, 1H), 6.11 (d, J=1.5 Гц, 1H), 5.91 (br s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.31 (dt, J=3.2, 1.7 Гц, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.74 (t, J=6.1 Гц, 2H), 2.66-2.54 (m, 4H), 2.05-1.84 (m, 4H).

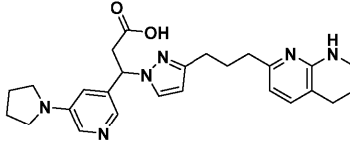
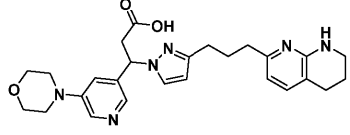
$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 19; $\alpha_V\beta_3$ человека IC₅₀ (нМ) = 3,8 и $\alpha_V\beta_8$ человека IC₅₀ (нМ) = 110.

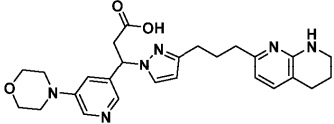
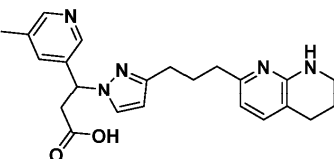
Пример 65 (энантиомер В, N2 пиразольный региоизомер, 55,5 мг, выход 17%): LCMS (ESI) *m/z* 422.3 (M+H)⁺.

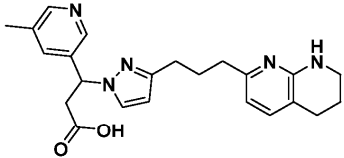
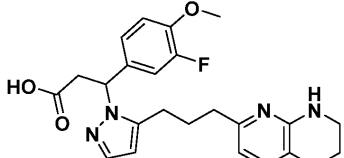
¹H ЯМР (600 МГц, метанол-*d*₄) Сдвиг 8.24-8.12 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.59 (br d, J=7.2 Гц, 1H), 6.14 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.91 (br dd, J=10.9, 4.3 Гц, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (t, J=5.4 Гц, 2H), 3.04 (br dd, J=14.6, 4.3 Гц, 1H), 2.81 (br t, J=5.9 Гц, 2H), 2.72-2.53 (m, 4H), 2.16-2.03 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 3H).

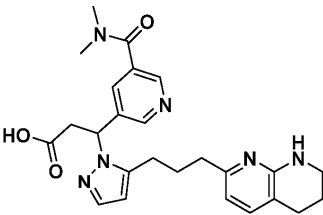
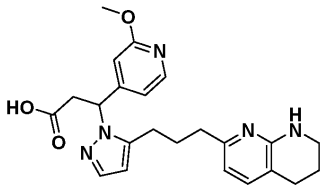
$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 410; $\alpha_V\beta_3$ человека IC₅₀ (нМ) = 4,3; $\alpha_V\beta_5$ человека IC₅₀ (нМ) = 1,1.

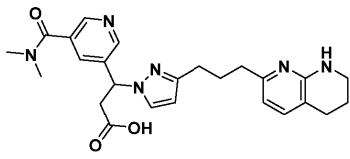
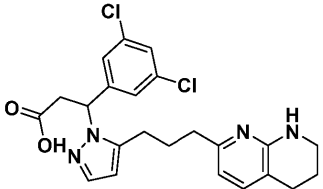
Таблица А2

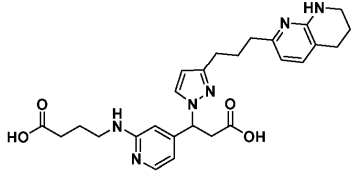
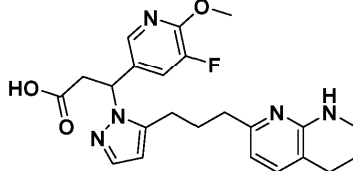
Пример	Структура и Наименование	Аналитические Данные	Способ
66	 <p data-bbox="475 510 798 741">(±)-3-[5-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил]-3-{3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота</p>	<p data-bbox="831 264 1134 824">1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) δ 7.87 - 7.66 (m, 3H), 7.06 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.33 - 6.19 (m, 1H), 6.04 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J=9.2, 5.9 Гц, 1H), 3.31 - 2.98 (m, 6H), 2.61 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.51 (br s, 2H), 2.45 (br t, J=7.5 Гц, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 7H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H) LC/MS [M+H]⁺ = 461.1. αVβ6 человека IC50 (нМ) =21</p>	Пример 22
67	 <p data-bbox="475 1131 798 1361">3-[5-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-3-{3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота (Энантиомер А)</p>	<p data-bbox="831 846 1134 1487">1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 8.25 - 8.06 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.62 (d, J=2.1 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.56 (d, J=7.5 Гц, 1H), 6.13 (d, J=2.3 Гц, 1H), 5.87 (dd, J=10.8, 4.7 Гц, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 3.24 - 3.15 (m, 5H), 3.01 (dd, J=14.7, 4.8 Гц, 1H), 2.79 (t, J=6.1 Гц, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 5H), 2.15 - 1.82 (m, 4H) LC/MS [M+H]⁺ = 477.3 αVβ6 человека IC50 (нМ) =210.</p>	Пример 22, 8

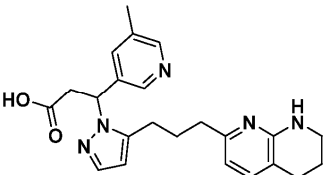
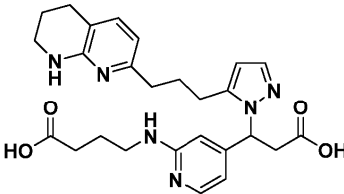
68	 <p>3-[5-(морфолин-4-ил)пиридин-3-ил]-3-{3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота (Энантиомер В)</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ 8.25 - 8.09 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.34 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.57 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.13 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.87 (dd, $J=10.9, 4.7$ Гц, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 4H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.25 - 3.13 (m, 4H), 3.01 (dd, $J=14.6, 4.6$ Гц, 1H), 2.80 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.72 - 2.54 (m, 4H), 2.15 - 1.83 (m, 4H) LC/MS [M+H]⁺ = 477.3 αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2.8.</p>	Пример 22, 9
69	 <p>3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-{3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота (Энантиомер А)</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d4) Сдвиг 8.35 - 8.21 (m, 2H), 7.68 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.12 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.87 (dd, $J=10.8, 4.5$ Гц, 1H), 3.46 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.00 (dd, $J=14.6, 4.6$ Гц, 1H), 2.78 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.69 - 2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 3H) LC/MS [M+H]⁺ = 406.3 αVβ6 человека IC50 (нМ) = 15</p>	Пример 22, 8

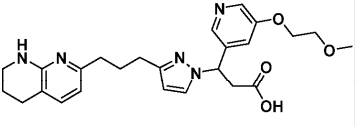
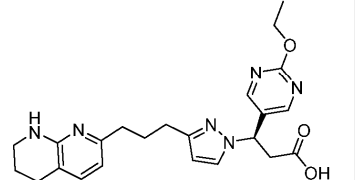
70	 <p>3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-{3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота (Энантиомер В)</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, МЕТАНОЛ-d4) Сдвиг 8.28 (br d, $J=19.8$ Гц, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.11 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 5.87 (dd, $J=10.8, 4.6$ Гц, 1H), 3.46 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.00 (dd, $J=14.6, 4.6$ Гц, 1H), 2.78 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.68 - 2.48 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 3H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 406.3 αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4900</p>	Пример 22, 9
71	 <p>(±)-3-(3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-{5-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7.75 - 7.64 (m, 1H), 7.22 - 6.93 (m, 4H), 6.32 - 6.18 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.67 (br t, $J=7.3$ Гц, 1H), 3.80 (s, 5H), 3.24 (br d, $J=4.6$ Гц, 1H), 3.00 (br dd, $J=16.0, 6.3$ Гц, 3H), 2.61 (br t, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.44 (br t, $J=7.6$ Гц, 2H), 1.84 (br t, $J=7.9$ Гц, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 2H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 439.2 αVβ6 человека IC50 (нМ) = 15.</p>	Пример 22

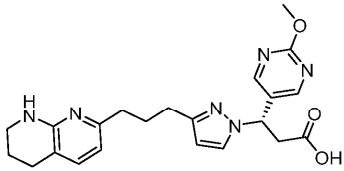
72	 <p>(±)-3-[5-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил]-3-{5-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1Н-пиразол-1-ил}пропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.60 - 7.49 (m, 1H), 7.27 (br d, <i>J</i>=5.5 Гц, 1H), 7.20 - 6.98 (m, 4H), 6.28 (br d, <i>J</i>=7.0 Гц, 1H), 5.94 - 5.78 (m, 1H), 5.54 (br dd, <i>J</i>=8.8, 6.2 Гц, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 1H), 2.71 (br s, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.47 (br d, <i>J</i>=5.9 Гц, 2H), 2.38 (br t, <i>J</i>=7.3 Гц, 4H), 2.30 (br d, <i>J</i>=7.3 Гц, 2H), 1.75 - 1.46 (m, 4H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 463.2</p> <p>αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) =24</p>	Пример 22
73	 <p>(±)-3-(2-метоксипиридин-4-ил)-3-{5-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1Н-пиразол-1-ил}пропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.15 - 7.98 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i>=1.8 Гц, 1H), 7.02 (d, <i>J</i>=7.3 Гц, 1H), 6.81 (br d, <i>J</i>=4.8 Гц, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.24 (d, <i>J</i>=7.3 Гц, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i>=8.8, 5.9 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.60 (br t, <i>J</i>=6.2 Гц, 3H), 2.49 - 2.48 (m, 1H), 2.43 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 3H), 1.83 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 3H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 422.2</p> <p>αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) =25</p>	Пример 22

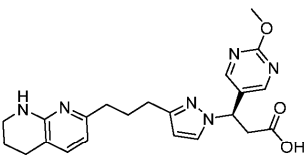
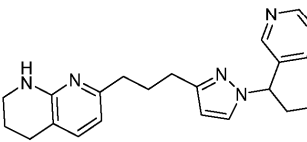
74	 <p>(±)-3-[5-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил]-3-[3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1Н-пиразол-1-ил]пропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.53 (d, <i>J</i>=2.2 Гц, 1H), 7.19 (d, <i>J</i>=1.1 Гц, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 1H), 6.01 (d, <i>J</i>=7.3 Гц, 1H), 5.82 (d, <i>J</i>=1.8 Гц, 1H), 5.54 (br dd, <i>J</i>=8.8, 6.2 Гц, 1H), 3.22 - 3.07 (m, 4H), 3.01 (br s, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.72 (br s, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 3H), 2.38 (br t, <i>J</i>=6.1 Гц, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.61 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 2H), 1.55 - 1.49 (m, 3H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 463.1</p> <p>αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) =13</p>	Пример 22
75	 <p>(±)-3-(3,5-дихлорфенил)-3-[5-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1Н-пиразол-1-ил]пропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) Сдвиг 7.77 (br s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.02 (br d, <i>J</i>=7.2 Гц, 1H), 6.24 (br s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i>=6.1 Гц, 2H), 2.49 - 2.47 (m, 2H), 2.41 (br d, <i>J</i>=6.6 Гц, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 458.98</p> <p>αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) =28</p>	Пример 22

76	 <p>(±)-4-{{[4-(2-карбокси-1-{3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}этил)пиридин-2-ил]амино}бутановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) Сдвиг 7.91 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.05 (br d, <i>J</i>=7.2 Гц, 1H), 6.53 (br s, 1H), 6.41 - 6.31 (m, 2H), 6.26 (d, <i>J</i>=7.2 Гц, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.13 - 6.03 (m, 1H), 5.53 (br dd, <i>J</i>=9.1, 5.6 Гц, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.15 (br d, <i>J</i>=5.9 Гц, 2H), 3.04 (br d, <i>J</i>=5.5 Гц, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i>=6.0 Гц, 2H), 2.44 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 4H), 2.24 (br t, <i>J</i>=7.4 Гц, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 6H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 493.2</p> <p>αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) =55</p>	Пример 22
77	 <p>(±)-3-(5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)-3-{5-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}пропановая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (br d, <i>J</i>=11.6 Гц, 1H), 7.02 (d, <i>J</i>=7.0 Гц, 1H), 6.34 - 6.17 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.75 (br t, <i>J</i>=7.3 Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.02 (br dd, <i>J</i>=16.3, 6.6 Гц, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i>=6.1 Гц, 2H), 2.43 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 2H), 1.84 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 2H)</p> <p>LC/MS [M+H]⁺ = 440.2</p> <p>αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) =18</p>	Пример 63

78	 <p>(±)-3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-{5-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил} пропановая кислота</p>	<p>1H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d4) Сдвиг 8.31 - 8.21 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 6.49 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 6.03 (d, $J=1.7$ Гц, 1H), 5.97 (dd, $J=10.5, 4.2$ Гц, 1H), 3.55 (dd, $J=15.8, 10.4$ Гц, 1H), 3.43 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 2.99 (dd, $J=15.8, 4.3$ Гц, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.60 (t, $J=7.7$ Гц, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H) LC/MS [M+H]⁺ = 406.3</p>	Пример 22
79	 <p>(±)-4-{[4-(2-карбокситетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил]-1H-пиразол-1-ил}этилпиридин-2-ил}амино}бутановая кислота</p>	<p>1H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d6) Сдвиг 7.76 - 7.66 (m, 1H), 7.52 (d, $J=1.8$ Гц, 1H), 7.09 (br d, $J=6.8$ Гц, 1H), 6.31 - 6.25 (m, 1H), 6.20 (br d, $J=3.5$ Гц, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.29 - 3.03 (m, 3H), 2.61 (br t, $J=6.0$ Гц, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 5H), 2.22 (br t, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.82 (br t, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.78 - 1.72 (m, 3H), 1.66 (br t, $J=7.1$ Гц, 3H) LC/MS [M+H]⁺ = 493.2 $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ человека IC50 (нМ) = 300</p>	Пример 63

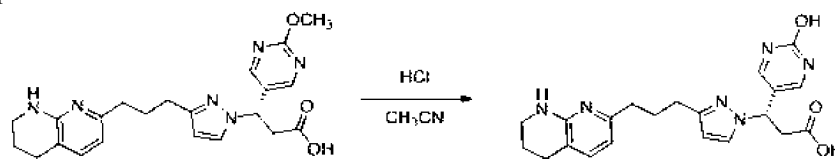
80	 <p>3-(5-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (Энантиомер А)</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.24 - 8.12 (m, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i>=2.2 Гц, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (d, <i>J</i>=7.3 Гц, 1H), 6.34 (d, <i>J</i>=7.3 Гц, 1H), 6.16 (d, <i>J</i>=2.2 Гц, 1H), 5.90 (t, <i>J</i>=7.6 Гц, 1H), 4.18 (d, <i>J</i>=4.2 Гц, 2H), 3.73 (t, <i>J</i>=4.5 Гц, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.34 (dt, <i>J</i>=3.2, 1.7 Гц, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 2.70 (t, <i>J</i>=6.3 Гц, 2H), 2.63 (t, <i>J</i>=7.6 Гц, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 4H) LC/MS [M+H]⁺ = 466.4 αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 1.8</p>	Пример 63
81	 <p>(R)-3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	<p>Изомеры разделяют с использованием препаративной хиральной SFC, оснащенной Chiralpak AD-H (30 x 250 мм, 5 мкм), с применением изократического способа 20% MeOH/0.1% DEA в CO₂, 150 бар при 35°C со скоростью потока 70 мл/мин и наблюдением @ 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.56 (s, 2H), 7.75 (d, <i>J</i>=2.2 Гц, 1H), 7.01 (d, <i>J</i>=7.1 Гц, 1H), 6.28 (br s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i>=7.3 Гц, 1H), 6.04 (d, <i>J</i>=2.2 Гц, 1H), 5.77 (dd, <i>J</i>=8.2, 6.2 Гц, 1H), 4.32 (q, <i>J</i>=6.9 Гц, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.60 (br t, <i>J</i>=6.4 Гц, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.42 (br t, <i>J</i>=7.5 Гц, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 4H), 1.30 (t, <i>J</i>=7.0 Гц, 3H). MS (ESI); (<i>m/z</i>): 437.13 (M+H)⁺. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 480</p>	Пример 22

82	 <p>(S)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	<p>Изомеры разделяют с использованием препаративной хиральной SFC, оснащенной Chiralpak AD-H (30 x 250 мм, 5 мкм). Разделение осуществляют с применением изократического способа 20% MeOH/0.1% DEA в CO₂, 150 бар при 35°C со скоростью потока 70 мл/мин и наблюдением @ 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.59 - 8.51 (m, 2H), 7.66 (d, <i>J</i>=2.0 Гц, 1H), 7.42 (d, <i>J</i>=7.1 Гц, 1H), 6.53 (d, <i>J</i>=7.1 Гц, 1H), 6.13 (d, <i>J</i>=2.0 Гц, 1H), 5.85 (dd, <i>J</i>=9.7, 5.3 Гц, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.25 (dd, <i>J</i>=14.7, 9.8 Гц, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i>=14.5, 5.7 Гц, 1H), 2.78 (t, <i>J</i>=6.1 Гц, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.12 - 1.86 (m, 4H). MS (ESI) (<i>m/z</i>): 423.19 (M+H)⁺. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 8.5</p>	Пример 22
----	--	--	-----------

83	 <p>(R)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ-d ₃) δ 8.52 (s, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> =2.2 Гц, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.13 - 6.08 (m, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> =9.5, 5.4 Гц, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 2H), 2.77 (br t, <i>J</i> =6.1 Гц, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.06 - 2.00 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 2H). MS (ESI) (<i>m/z</i>):423.10 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 310	Пример 22
84	 <p>3-(пиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9.14 - 9.04 (m, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.34 - 6.26 (m, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> =7.0 Гц, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> =2.1 Гц, 1H), 5.84 (br t, <i>J</i> =7.5 Гц, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.16 (br dd, <i>J</i> =16.2, 6.4 Гц, 2H), 2.60 (br t, <i>J</i> =6.0 Гц, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.42 (br t, <i>J</i> =7.3 Гц, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H). MS (ESI) (<i>m/z</i>):393.2 (M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 110	Пример 22

Пример 85.

(S)-3-(2-Гидроксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Пример 82

Пример 85

К (S)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоте (пример 82, 21 мг, 0,050 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли HCl, 1 M (0,045 мл, 1,491 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Образец концентрировали и затем лиофилизировали с получением (S)-3-(2-гидроксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты, 3 TFA пример 85 (10 мг, 0,013 ммоль, выход 25,5%).

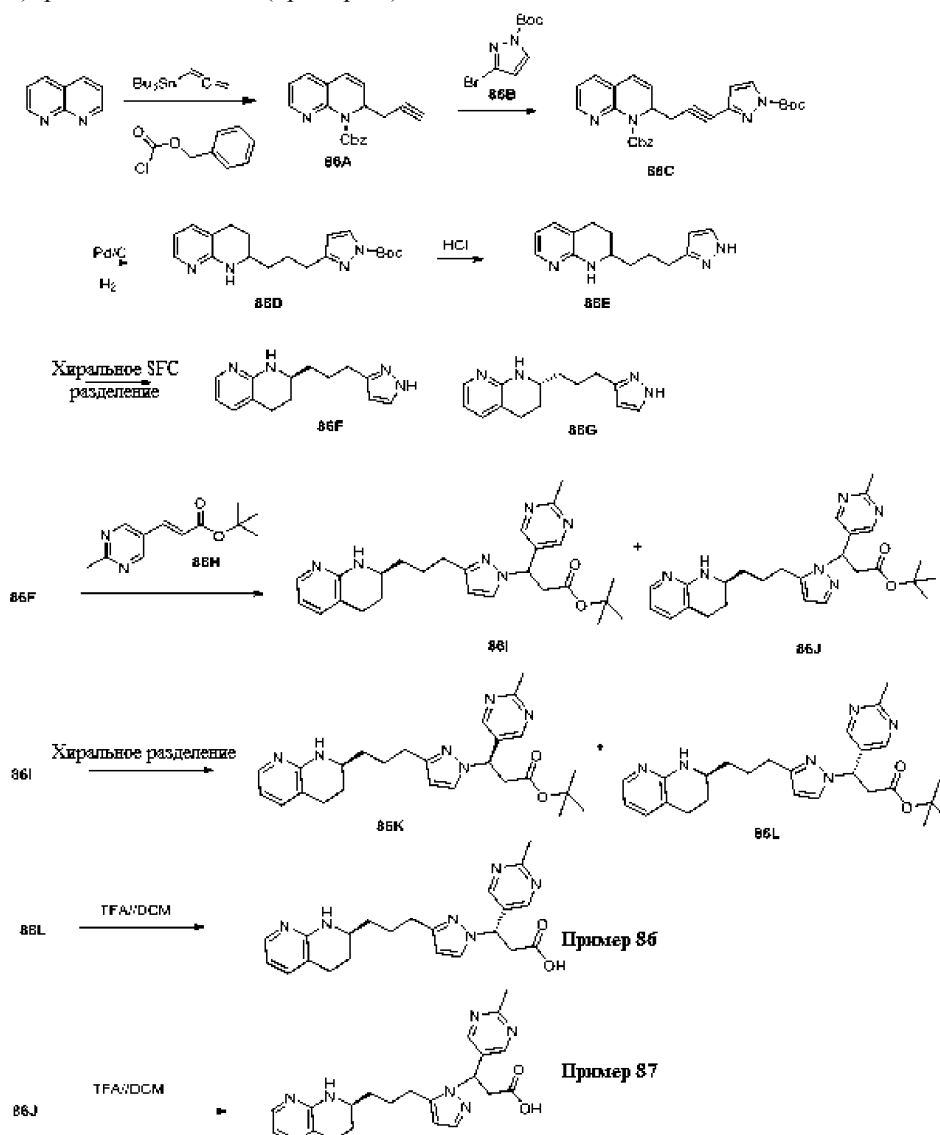
¹H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 8.32-8.28 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.63-2.54 (m, 4H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H).

MS (ESI) (*m/z*):409.12 (M+H)⁺. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 52.

Примеры 86 и 87.

(S)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (пример 86).

3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пирозол-1-ил)пропановая кислота (пример 87)



Бензил 2-(проп-2-ин-1-ил)-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (86A). Раствор 1,8-нафтиридина (1,30 г, 9,99 ммоль) и свежеприготовленного трибутил(пропа-1,2-диен-1-ил)станнана (3,90 г, 9,49 ммоль) в DCM (35 мл) при 0°C (баня с ледяной водой) по каплям обрабатывали бензилкарбонхлоридом (2,045 г, 11,99 ммоль). Через 1 ч при 0°C ледяную баню убирали и перемешивание продолжали при к.т. Rxn концентрировали и очищали непосредственно с помощью Biotage (40 г кол., 10-35% EtOAc/гексаны, 16 CV) с получением целевого продукта 86A (2,0 г, элюирование около 25% EtOAc/гексаны) в виде прозрачного воска.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.44-8.30 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.05 (dd, J=7.5, 4.8 Гц, 1H), 6.54 (d, J=9.5 Гц, 1H), 6.23 (dd, J=9.5, 5.8 Гц, 1H), 5.33 (d, J=5.5 Гц, 2H), 5.29-5.19 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 2H), 1.90 (t, J=2.5 Гц, 1H).

трет-Бутил-3-бром-1Н-пирозол-1-карбоксилат (86B).

К 3-бром-1Н-пирозолу (5 г, 34,0 ммоль) и DIEA (17,83 мл, 102 ммоль) в DCM (85 мл) при 0°C добавляли ВОС-ангидрид (11,85 мл, 51,0 ммоль), а затем DMAP (0,042 г, 0,340 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до к.т. и затем перемешивали в течение 3 ч при к.т. Добавляли воду и слои разделяли. Слой органического растворителя промывали рассолом и сушили над сульфатом натрия. Образец фильтровали, концентрировали и остаток растворяли в небольшом количестве дихлорметана и загружали в 80 г картридж с силикагелем, который элюировали смесью 0-30% этилацетат/гексаны в течение 50 мин. Целевые фракции объединяли и сушили под вакуумом с получением трет-бутил-3-бром-1Н-пирозол-1-карбоксилата 86B (8,2 г, 33,2 ммоль, выход 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.05-7.96 (m, 1H), 6.43 (d, J=2.7 Гц, 1H), 1.67 (s, 9H).

MS (ESI) (m/z): 190.77 (M+H-tBu)⁺.

Бензил 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пирозол-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-1,8-нафтиридин-1(2H)-

карбоксилат 86С. Раствор трет-бутил-3-бром-1Н-пиразол-1-карбоксилата 86В (1,624 г, 6,57 ммоль), бензил-2-(проп-2-ин-1-ил)-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата 86А (2,0 г, 6,57 ммоль) и ТЕА (3,21 мл, 23,00 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) продували пузырьками N₂ и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Затем добавляли твердый йодид меди(I) (0,063 г, 0,329 ммоль) и хлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,231 г, 0,329 ммоль), сосуд закрывали и затем нагревали до 70°C в течение 6 ч (масляная баня с таймером). Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали H₂O, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением темного воска. Воск очищали с помощью Biotage (80 г кол., 10-45% EtOAc/гексаны, 14 CV) с получением целевого продукта (1,50 г, желтый воск).

MS (ESI) (m/z): 493.03 (M+Na)

трет-Бутил-3-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (86D).

Суспензию бензил 2-(3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пиразол-3-ил)проп-2-ин-1-ил)-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата 86С (1,5 г, 3,19 ммоль) и Pd-C (100 мг, 0,094 ммоль) в этаноле (25 мл) гидрировали (PARR) при 45 psi в течение 5 ч. LCMS и ЯМР неочищенных продуктов показывают, что доля тройной связи понижается, но большая часть материала все еще защищена Cbz. Затем гхн повторно подвергали тем же условиям в течение дальнейших 18 ч (этанол, 100 мг 10% Pd/C, 45 psi). Реакционную смесь фильтровали через Celite и затем концентрировали с получением целевого продукта (1,02 г, прозрачный воск).

MS (ESI) (m/z): 243.1 (M-Вос)

2-(3-(1Н-Пиразол-3-ил)пропил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин (86E).

К раствору трет-бутил-3-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата 86D (1,02 г, 2,98 ммоль) при комнатной температуре в DCM (1 мл) по каплям добавляли раствор HCl (3 мл, 12,00 ммоль) (4 M в диоксане). Прозрачный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и отбирали непосредственно для очистки с помощью Biotage (40 г кол., 0-10% MeOH/DCM, 12CV, затем 10% MeOH/DCM, 6CV) с получением целевого продукта 86E (835 мг, белое твердое вещество). Изомеры разделяли с использованием препаративной хиральной SFC, оснащенной Chiralcel OD-H (30×250 мм, 5 мкм). Разделение проводили с использованием изократического метода 15% MeOH/0,1% DEA в CO₂, 150 бар при 35°C со скоростью потока 70 мл/мин и контролем при 314 нм.

(S)-2-(3-(1Н-Пиразол-3-ил)пропил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин (86F).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.66-12.20 (m, 1H), 7.77 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.55-7.37 (m, 1H), 7.30 (br d, J=7.1 Гц, 1H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.40 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 2.68 (br t, J=6.2 Гц, 2H), 2.61 (br t, J=7.3 Гц, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 3H).

(R)-2-(3-(1Н-Пиразол-3-ил)пропил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин (86G).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12.66-12.20 (m, 1H), 7.77 (d, J=5.1 Гц, 1H), 7.55-7.37 (m, 1H), 7.30 (br d, J=7.1 Гц, 1H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.40 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 2.68 (br t, J=6.2 Гц, 2H), 2.61 (br t, J=7.3 Гц, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 3H)

трет-Бутил(Е)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)акрилат (86H).

К смеси 2-метилпиримидин-5-карбальдегида (5,0 г, 40,9 ммоль), трет-бутилдизтилфосфоацетата (11,58 мл, 49,1 ммоль) и молекулярных сит (4А) (20 г, 189 ммоль) в THF (100 мл) добавляли гидроксид лития (1,176 г, 49,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч и затем фильтровали. Фильтровальный остаток промывали THF. Объединенные органические слои концентрировали под вакуумом и остаток растворяли в EtOAc и промывали H₂O. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии (этилацетат/гексаны 1:1) с получением трет-бутил (Е)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)акрилата 86H (7,04 г, 32,0 ммоль, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.75 (br s, 2H), 7.48 (br d, J=16.1 Гц, 1H), 6.47 (br d, J=16.1 Гц, 1H), 2.75 (br s, 3H), 1.53 (br s, 9H).

MS (ESI) (m/z): 221.08 (M+H)⁺.

трет-Бутил 3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат (86I) и трет-бутил 3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат (86J). Титульные соединения получали способом, аналогичным примеру 22А, по реакции (S)-2-(3-(1Н-пиразол-3-ил)пропил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин (86F) с акрилатом (86H). Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве дихлорметана и загружали в картридж с 24 г золотого силикагеля. Колонку элюировали смесью 0-8% дихлорметан/метанол в течение 60 мин. TLC с использованием 2,5-5% MeOH/DCM, элюированных 3 раза, показала разделенные региоизомеры. Целевые фракции объединяли и сушили под вакуумом с получением трет-бутил 3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата (86I) (124,9 мг, 0,270 ммоль, выход 32,7%, второй элюируемый пик региоизомеров) и трет-бутил 3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноата (86J) (14,9 мг, 0,032 ммоль, выход 3,90%, первый элюируемый пик региоизомеров).

Для 86I: ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.62 (s, 2H), 7.87 (d, J=4.9 Гц, 1H), 7.38 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.16 (br d, J=7.1 Гц, 1H), 6.54-6.45 (m, 1H), 6.07 (d, J=1.2 Гц, 1H), 5.67 (t, J=7.5 Гц, 1H), 4.88 (br s, 1H), 3.43 (br dd, J=15.9, 8.3 Гц, 2H), 3.11 (dd, J=16.1, 6.8 Гц, 1H), 2.73 (s, 5H), 2.68 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.64-1.57 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

MS (ESI) (m/z): 463.33(M+H)⁺.

NOE - при 7,38 ppm-показывает NOE с C-альфа Н, пиримидинной Н, пиразольной Н4 и трет-бутильной группой.

Для 86J: ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.57 (s, 2H), 7.86 (br d, J=4.6 Гц, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.17 (br d, J=6.8 Гц, 1H), 6.51 (t, J=6.2 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.69 (dd, J=8.6, 6.1 Гц, 1H), 4.94-4.81 (m, 1H), 3.57 (dd, J=16.1, 9.0 Гц, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.06 (dd, J=16.4, 5.9 Гц, 1H), 2.82-2.69 (m, 6H), 2.60 (dt, J=15.3, 7.6 Гц, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.68-1.44 (m, 3H), 1.36 (s, 9H).

NOE - при 7,5 ppm - показывает NOE с пиразолом Н4 (6,06) и tBu.

трет-Бутил (R)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (86K) и трет-бутил (S)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (86L).

Диастереомеры трет-бутил-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата 86I разделяли с использованием препаративной хиральной SFC, оснащенной Chiralpak AD-H (30×250 мм, 5 мкм). Разделение проводили с использованием изократического метода 25% MeOH/0,1% DEA в CO₂, 150 бар при 35°C со скоростью потока 70 мл/мин.

Для 86K: ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.62 (s, 2H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.38 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.16 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.49 (dd, J=7.2, 5.0 Гц, 1H), 6.06 (d, J=2.3 Гц, 1H), 5.66 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

MS (ESI) (m/z): 463.3 (M+H)⁺.

Для 86L: ^1H ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8.62 (s, 2H), 7.86 (d, J=3.7 Гц, 1H), 7.38 (d, J=2.3 Гц, 1H), 7.16 (d, J=7.2 Гц, 1H), 6.49 (dd, J=7.2, 5.0 Гц, 1H), 6.07 (d, J=2.3 Гц, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 4.98-4.85 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.58-1.53 (m, 3H), 1.37 (s, 9H).

MS (ESI) (m/z): 463.29 (M+H)⁺.

Пример 86.

(S)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота.

К трет-бутил (S)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноату 86L (50 мг, 0,108 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) добавляли TFA (0,4 мл, 5,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образец концентрировали и высушивали. Образец обессоливали с использованием картриджа Sep-Pak plus: Растворитель А: 95:5 (вода/ацетонитрил) с 0,1% NH₄OH, растворитель В: ацетонитрил с 0,1% NH₄OH.

Приготовление Sep-Pak plus long (820 мг/1,6 мл): добавляли 20 мл метанола для смачивания материала и затем промывали растворителем А (20 мл). Загрузка: образец в растворителе А был загружен в колонку, затем промыт растворителем А (15 мл). Элюирование: ацетонитрил с 0,1% NH₄OH (10 мл) добавляли к элюируемому продукту с последующим заключительным промыванием Метанолом (6 мл). TLC использовали для выявления элюирования продукта в каждой фракции. Целевые фракции объединяли и лиофилизировали с получением целевого продукта примера 86.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.62 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.52 (d, J=7.1 Гц, 1H), 6.67 (t, J=6.6 Гц, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.90 (dd, J=9.5, 5.6 Гц, 1H), 3.54 (br d, J=4.9 Гц, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 3H), 2.66 (s, 4H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 3H).

MS (ESI) (m/z): 407.2(M+H)⁺. $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ человека IC₅₀ (нМ) = 270

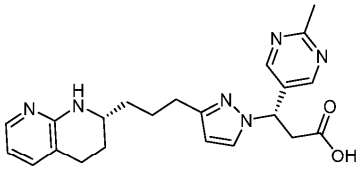
Пример 87.

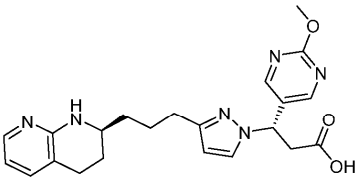
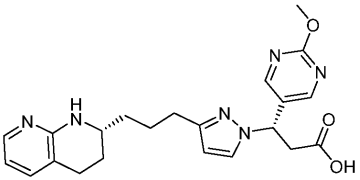
3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота

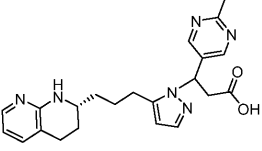
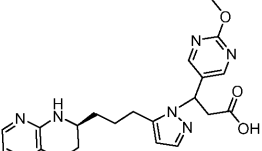
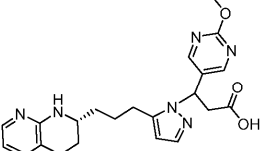
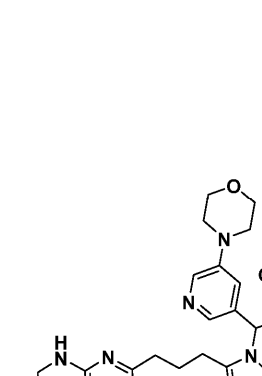
Образец готовили с использованием способов, аналогичных примеру 86. ^1H ЯМР показывает смесь диастереомеров.

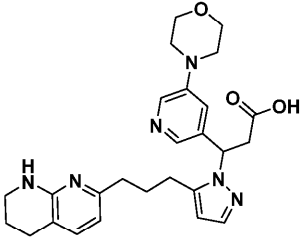
MS (ESI) (m/z): 407.2(M+H)⁺.

$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ человека IC₅₀ (нМ) = 1382.

Пример	Структура и Наименование	Аналитические Данные	Способ
88	 <p data-bbox="470 604 829 750">(S)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-((R)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-1-ил)пропановая кислота</p>	<p data-bbox="853 235 1109 784">¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 8.69 - 8.59 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 6.15 (d, J=2.0 Гц, 1H), 5.94 - 5.86 (m, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 3H).</p> <p data-bbox="853 795 1109 940">MS (ESI) (m/z):407.18(M+H)⁺. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 170</p>	Пример 86 (с использованием 86G)

89	 <p>(S)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.52 (s, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> =6.8 Гц, 1H), 6.66 (t, <i>J</i> =6.4 Гц, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 5.86 (dd, <i>J</i> =9.4, 6.0 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.58 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.09 (dd, <i>J</i> =15.7, 5.9 Гц, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.98 (br d, <i>J</i> =9.0 Гц, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 3H). MS (ESI) (<i>m/z</i>): 423.18(M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 100	Пример 86
90	 <p>(S)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-((R)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.54 (s, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> =7.2, 1.0 Гц, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> =7.1, 5.9 Гц, 1H), 6.14 (d, <i>J</i> =2.3 Гц, 1H), 5.85 (dd, <i>J</i> =9.5, 6.0 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 3H). MS (ESI) (<i>m/z</i>): 423.21(M+H) ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 220	86 (с использо ванием 86G)

91	 <p>3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-((R)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота</p>	¹ H ЯМР показывает смесь диастереомеров. MS (ESI) (<i>m/z</i>): 407.2(M+H). α V β 6 человека IC50 (нМ) = 1400	Пример 87
92	 <p>3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-((S)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота.</p>	¹ H ЯМР показывает смесь диастереомеров. MS (ESI) (<i>m/z</i>): 423.2(M+H) α V β 6 человека IC50 (нМ) = 6700	Пример 87
93	 <p>3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-((R)-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота.</p>	¹ H ЯМР показывает смесь диастереомеров. MS (ESI) (<i>m/z</i>): 423.15(M+H) α V β 6 человека IC50 (нМ) = 1030	Пример 87
94	 <p>3-(5-морфолинопиридин-3-ил)-3-(5-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (Энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> =2.1 Гц, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 5.92 (t, <i>J</i> =7.2 Гц, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (dd, <i>J</i> =15.4, 7.3 Гц, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 4H), 3.04 (dd, <i>J</i> =15.4, 7.1 Гц, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 4H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 4H) LC/MS [M+H] ⁺ = 477.3 α V β 6 человека IC50 (нМ) = 19	Пример 22

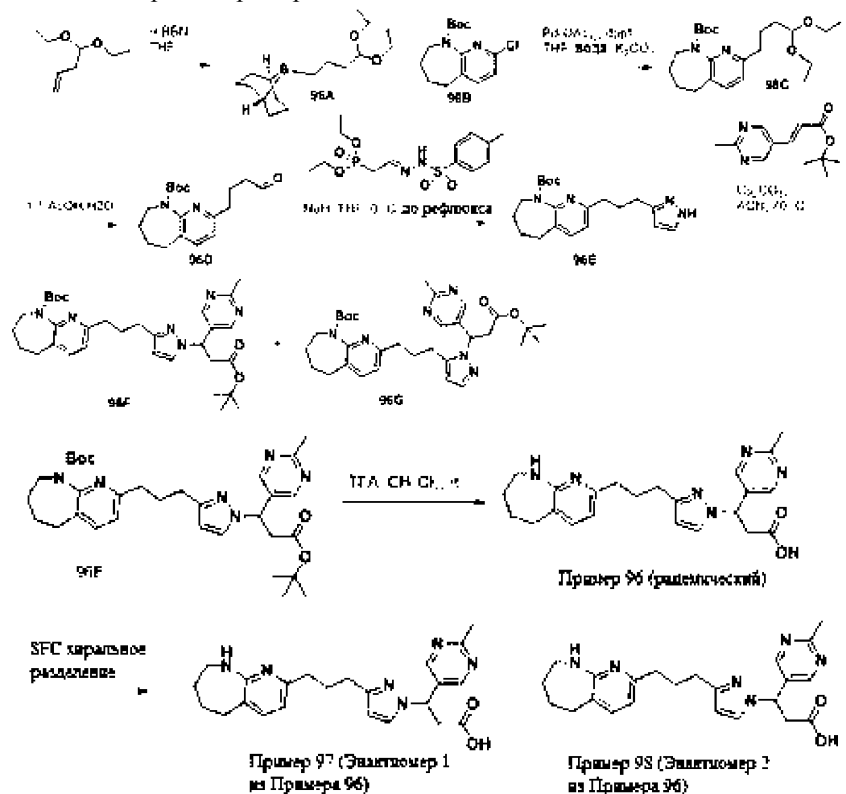
95	 <p>3-(5-морфолинопиридин-3-ил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (Энантиомер 2)</p>	¹ H ЯМР (500 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.13 - 8.02 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.26 (t, J=2.1 Гц, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.24 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.11 (d, J=1.7 Гц, 1H), 5.92 (t, J=7.2 Гц, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 4H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.27 (dd, J=15.4, 7.3 Гц, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 4H), 3.04 (dd, J=15.4, 7.1 Гц, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 4H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 4H) LC/MS [M+H] ⁺ = 477.3 αVβ6 человека IC50 (нМ) = 230	Пример 22
----	--	--	-----------

Примеры 96-98.

(±)-3-(2-Метилпириимидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-b]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (пример 96).

Пример 97. Энантиомер 1 из примера 96.

Пример 98. Энантиомер 2 из примера 96



(1s,5s)-9-(4,4-Диэтоксibuтил)-9-борабицикло[3.3.1]нонан (96A).

Титульное соединение 96A получали, как описано в Journal of Organic Chemistry (2005), 70, 1771-1779, Keen et al.

трет-Бутил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат (96В).

Титульное соединение 96В получали в соответствии с методикой, описанной в WO 2011/059839.

трет-Бутил-2-(4,4-диэтоксибутил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат (96С).

Титульное соединение получали, как описано в Journal of Organic Chemistry (2005), 70, 1771-1779

Keen et al., за исключением того, что к реакционной смеси добавляли дегазированную воду. Карбонат калия (1,741 г, 12,60 ммоль), ацетат палладия(II) (0,094 г, 0,420 ммоль), DPPF (0,233 г, 0,420 ммоль) и трет-бутил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96В (1,188 г, 4,20 ммоль) помещали в колбу Шленка. Колбу герметизировали и содержимое продували азотом. К содержимому колбы Шленка добавляли смесь THF (50 мл) и воды (5 мл), которая была дегазирована пропусканием через нее потока азота. Реакционную смесь снова дегазировали, чередуя вакуум и азот (3 раза). Затем добавляли раствор (1*s*,5*s*)-9-(4,4-диэтоксибутил)-9-борабицикло[3.3.1]нонана 96А (12,61 ммоль) в THF (35 мл). Содержимое колбы Шленка дегазировали еще раз, а затем смесь герметично нагревали при 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Охлажденную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Очистка полученного остатка с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (5-95% EtOAc в гексанах) давала трет-бутил 2-(4,4-диэтоксибутил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96С (1,34 г, 3,42 ммоль, выход 81%).

LCMS (ESI): *m/z* 393 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.45 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.98 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.52 (t, J=5.5 Гц, 1H), 3.90-3.72 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 6H, overlapping multiplets), 2.78 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.70 (br t, J=5.5 Гц, 2H), 1.94-1.62 (m, 8H), 1.42 (br s, 9H), 1.25-1.04 (m, 6H).

трет-Бутил 2-(4-оксобутил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат (96D).

В круглодонной колбе трет-бутил 2-(4,4-диэтоксибутил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96С (500 мг, 1,274 ммоль) перемешивали при к.т. в смеси 1:1 АсОН (5 мл)/вода (5 мл) в течение 18 ч. Растворитель выпаривали для удаления как можно большего количества АсОН. Смесь разбавляли водой и доводили до pH 8 путем добавления насыщ. водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали EtOAc и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc в гексанах) давала трет-бутил 2-(4-оксобутил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96D (295 мг, 0,926 ммоль, выход 72,7%). LCMS (ESI): *m/z* 319 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9.79 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.98 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.06-2.85 (m, 1H), 2.81 (t, J=7.6 Гц, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.51 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.59 (br s, 2H), 1.80-1.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

трет-Бутил 2-(3-(1Н-пиразол-3-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат (96E).

В круглодонной колбе медленно добавляли раствор диэтил (Е)-(2-(2-тозилгидразоно)-этил)фосфоната (1,15 г, 3,30 ммоль, приготовленный, как описано в WO 2007/073503) в THF (6 мл) в суспензию 60% NaH в виде дисперсии в минеральном масле (264 мг, 6,60 ммоль) в THF (6 мл) при охлаждении до 0°C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, в течение которых смесь становилась желтой суспензией. Раствор трет-бутил-2-(4-оксобутил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилата 96D (700 мг, 2,198 ммоль) в THF добавляли к суспензии при 0°C, после чего ледяную баню удаляли. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником при 82°C в течение 5,5 ч с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 14 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Очистка остатка колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc в гексанах) давала титульное соединение, которое все еще было значительно загрязненным. Очистка препаративной HPLC (XBridge C18 19×100 мм Скорость потока: 20 мл/мин. Длина волны: 220 нМ. Растворитель А: 0,1% TFA в 95:5 H₂O/CH₃CN. Растворитель В: 0,1% TFA в 5:95 H₂O/CH₃CN) с последующим пропусканием целевых фракций через карбонатный картридж для твердофазной экстракции (Agilent Technologies PL-HCO₃ MP SPE) для удаления TFA и выпаривания дает титульное соединение трет-бутил 2-(3-(1Н-пиразол-3-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96E (255 мг, 0,715 ммоль, выход 32,5%). LCMS (ESI): *m/z* 357 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.56-7.38 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.08 (s, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.75-2.70 (m, 2H), 2.65 (br t, J=6.7 Гц, 2H), 2.61-2.13 (m, 2H), 2.05 (quin, J=7.0 Гц, 2H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.77-1.49 (m, 2H), 1.49-1.24 (brs, 9H).

трет-Бутил 2-(3-(1-(3-(трет-бутокси)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат (96F) и трет-бутил 2-(3-(1-(3-(трет-бутокси)-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропил)-1Н-пиразол-5-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат (96G).

В небольшом сосуде под давлением трет-бутил 2-(3-(1Н-пиразол-3-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-

9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96Е (93 мг, 0,261 ммоль), трет-бутил (Е)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)акрилат (86 мг, 0,391 ммоль) и карбонат цезия (255 мг, 0,783 ммоль) перемешивали и нагревали при 70°C в CH₃CN (3 мл) в течение 5 ч, после чего перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали для удаления карбоната цезия, твердое вещество промывали CH₃CN и фильтрат упаривали. Очистка флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (от 1 до 10% MeOH в CH₂Cl₂) позволила разделить продукты и исходный акрилатный материал. Фракции, содержащие два региоизомера, очищали препаративной HPLC (XBridge C18 19×100 мм, скорость потока: 20 мл/мин, длина волны: 220 нМ, градиент 20 мин, прогон 25 мин, от 0% до 100% Растворитель А: 0,1% TFA в 95:5 H₂O/CH₃CN. Растворитель В: 0,1% TFA в 5:95 H₂O/CH₃CN). Фракции, содержащие разделенные изомеры, пропускали через карбонатные картриджи SPE (Agilent Technologies PL-HCO₃ MP SPE) для удаления TFA и упаривали с получением (трет-бутил 2-(3-(1-(3-(трет-бутоксид)))-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилата 96F (55 мг, 0,095 ммоль, выход 36,6%) и трет-бутил 2-(3-(1-(3-(трет-бутоксид))-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропил)-1Н-пиразол-5-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилата 96G (14 мг, 0,024 ммоль, выход 9,30%).

Для 96F: LCMS (ESI): m/z 577 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.62 (s, 2H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.08 (d, J=2.3 Гц, 1H), 5.66 (t, J=7.6 Гц, 1H), 3.42 (dd, J=16.0, 8.4 Гц, 1H), 3.09 (dd, J=16.1, 6.9 Гц, 1H), 2.80 (br d, J=15.4 Гц, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.73-2.52 (m, 6H), 2.09-2.02 (m, 1H), 2.15-1.96 (m, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.63-1.41 (m, 1H), 1.40 (br s, 9H), 1.36 (s, 9H).

Для 96G: LCMS (ESI): m/z 577 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.55 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.92 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.68 (dd, J=8.9, 6.2 Гц, 1H), 3.53 (dd, J=16.0, 8.7 Гц, 1H), 3.07 (dd, J=16.4, 5.9 Гц, 1H), 2.81 (br t, J=7.1 Гц, 2H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.88 (br s, 3H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.40 (br s, 9H), 1.36 (br s, 9H).

Пример 96 (рацемический).

(±)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота.

трет-Бутил 2-(3-(1-(3-(трет-бутоксид))-1-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-оксопропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропил)-5,6,7,8-тетрагидро-9Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-9-карбоксилат 96F (55 мг, 0,095 ммоль) и TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) перемешивали в CH₂Cl₂ (1 мл) в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и остаток сушили под вакуумом с получением (±)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоты, 3 TFA (пример 96, 68 мг, 0,089 ммоль, выход 86%).

LCMS (ESI): m/z 421 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 8.72 (s, 2H), 7.61 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.57 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.60 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.14 (d, J=2.2 Гц, 1H), 5.85 (dd, J=9.3, 5.4 Гц, 1H), 3.56 (br t, J=5.0 Гц, 2H), 3.49 (dd, J=16.8, 9.4 Гц, 1H), 3.22 (dd, J=16.6, 5.4 Гц, 1H), 2.91 (br t, J=5.4 Гц, 2H), 2.74-2.62 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.07-1.85 (m, 6H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 17.

Пример 97 (энантиомер 1) и пример 98 (энантиомер 2).

Энантиомер 1. 3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота (97).

Энантиомер 2. 3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота (98).

(±)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановую кислоту 96 разделяли на отдельные энантиомеры хиральной SFC (Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм, 20% MeOH/0,1% NH₄OH в CO₂ (150 бар) 35°C, 70 мл/мин, 28 мин, λ 220 нм с получением примера 97 (первый элюируемый энантиомер, 12 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI): m/z 421 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.65 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.65 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.89 (br dd, J=9.2, 6.0 Гц, 1H), 3.43-3.24 (m, 3H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 2.71-2.51 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.14-1.62 (m, 6H). α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 45.

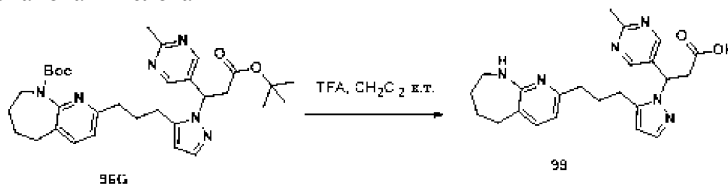
Пример 98 (второй элюируемый энантиомер, 14 мг, выход 35%) также выделяли в виде белого твердого вещества.

LCMS (ESI): m/z 421 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.63 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.93-5.83 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 3.27 (br d, J=9.0 Гц, 1H), 3.15 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.71-2.53 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.11-1.75 (m, 6H). α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 595.

Пример 99.

(±)-3-(2-Метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Титульное соединение получали из 96G с использованием того же способа, который описан в примере 96, с получением (±)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(5-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоты.

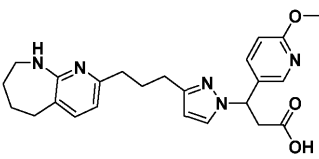
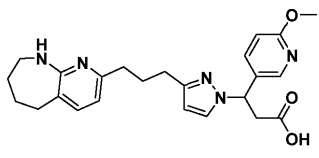
3 TFA (14 мг, выход 69%).

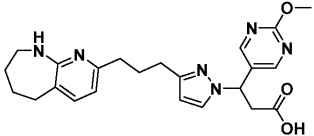
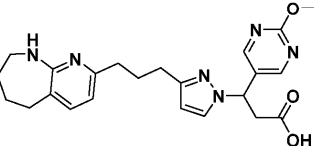
LCMS (ESI): m/z 421 $[M+H]^+$.

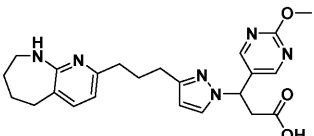
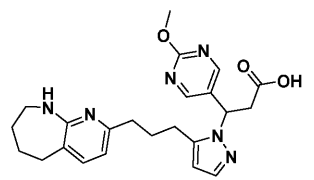
1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8.55 (s, 2H), 7.54 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.55 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.81 (dd, $J=10.1, 4.3$ Гц, 1H), 3.69-3.50 (m, 3H), 3.16 (dd, $J=16.9, 4.4$ Гц, 1H), 2.91 (br s, 2H), 2.86-2.65 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.15-1.74 (m, 6H).

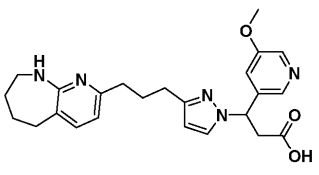
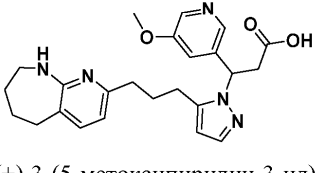
$\alpha\beta\gamma\delta$ человека IC_{50} (нМ) = 410.

Пример	Структура и Наименование	Аналитические Данные	Способ
100	<p>(±)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиридо[2,3-<i>b</i>]азепин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота, 3 TFA</p>	1H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM- d) δ 8.29 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 7.80 (dd, $J=8.9, 2.4$ Гц, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 6.92 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 6.50 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.18 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.64 - 3.42 (m, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.79 (td, $J=6.8, 2.8$ Гц, 2H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.19 - 1.85 (m, 6H). LCMS (ESI): m/z 436 $[M+H]^+$. $\alpha\beta\gamma\delta$ человека IC_{50} (нМ) = 6.4.	Пример 96

101	 <p>3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-<i>b</i>]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8.10 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.1 Гц, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.8 Гц, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> =10.0, 5.1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i> =15.0, 5.3 Гц, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.62 (br t, <i>J</i> =6.5 Гц, 3H), 2.15 - 1.77 (m, 6H). LCMS (ESI): <i>m/z</i> 436 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.3.	Пример 97
102	 <p>3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-<i>b</i>]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (энантиомер 2)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ 8.10 (d, <i>J</i> =2.0 Гц, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =8.6 Гц, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> =1.5 Гц, 1H), 5.82 (dd, <i>J</i> =10.0, 5.1 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.04 (dd, <i>J</i> =14.9, 5.1 Гц, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 2H), 2.62 (br t, <i>J</i> =6.4 Гц, 4H), 2.18 - 1.76 (m, 6H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 436 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 150.	Пример 98

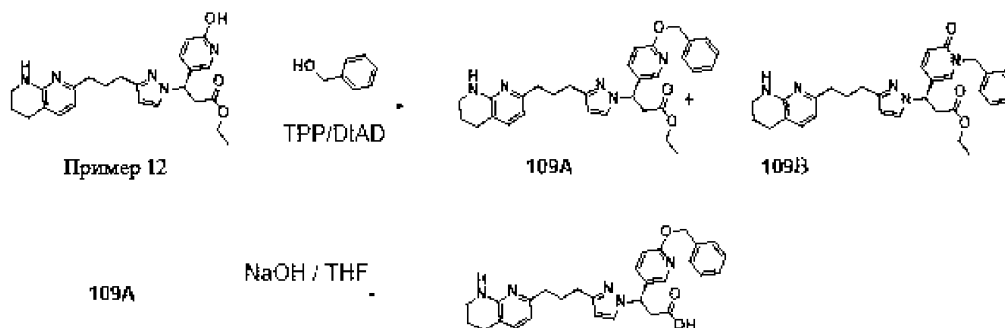
103	 <p>(±)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-б]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота, 3 TFA</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.56 (s, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 7.09 - 7.09 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> =1.7 Гц, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> =10.3, 4.6 Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.66 - 3.41 (m, 3H), 3.13 (dd, <i>J</i> =15.7, 4.6 Гц, 1H), 2.90 (br d, <i>J</i> =5.6 Гц, 2H), 2.76 (br t, <i>J</i> =6.5 Гц, 2H), 2.70 (br t, <i>J</i> =7.8 Гц, 2H), 2.02 (br d, <i>J</i> =5.9 Гц, 4H). LCMS (ES): <i>m/z</i> 437 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 30.	Пример 96
104	 <p>3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-б]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (энантиомер 1)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.56 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 6.66 (br d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.93 - 5.70 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.37 (m, 3H), 3.19 - 3.00 (m, 1H), 2.89 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (br t, <i>J</i> =7.0 Гц, 4H), 2.20 - 1.64 (m, 6H). LCMS (ESI): <i>m/z</i> 437 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 10.	Пример 97

105	 <p>3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-б]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (Энантиомер 2)</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ 8.55 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.92 - 5.71 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.50-3.25 (s, 3H), 3.23 - 2.97 (m, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (br t, <i>J</i> =7.0 Гц, 4H), 2.20 - 1.66 (m, 6H). LCMS (ESI): <i>m/z</i> 437 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 470.	Пример 98
106	 <p>(±)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(5-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-б]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота, 3 TFA</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.52 (br s, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> =10.3, 2.9 Гц, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (dd, <i>J</i> =16.0, 10.6 Гц, 1H), 3.62 (br s, 2H), 3.09 (dd, <i>J</i> =16.0, 3.3 Гц, 1H), 2.94 - 2.67 (m, 6H), 2.27 - 1.90 (m, 6H). LCMS (ESI): <i>m/z</i> 437 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC ₅₀ (нМ) = 820.	Пример 99

107	 <p>(±)-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-<i>b</i>]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота, 3 TFA</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ 8.55 - 8.40 (m, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =7.6 Гц, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> =7.3 Гц, 1H), 6.17 (br s, 1H), 6.06-5.92 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.25 (br d, <i>J</i> =14.2 Гц, 1H), 2.91 (br d, <i>J</i> =5.6 Гц, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.70 (br t, <i>J</i> =7.2 Гц, 2H), 2.22-1.92 (m, 6H). LCMS (ESI): <i>m/z</i> 436 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.9.	Пример 96
108	 <p>(±)-3-(5-метоксипиридин-3-ил)-3-(5-(3-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-<i>b</i>]азепин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота, 3 TFA</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ 8.43 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> =7.1 Гц, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> =6.8 Гц, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.00 (br d, <i>J</i> =5.1 Гц, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (br dd, <i>J</i> =16.4, 9.0 Гц, 1H) 3.61 (br s, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.21 - 1.89 (m, 6H). LCMS (ESI): <i>m/z</i> 436 [M+H] ⁺ . αVβ6 человека IC50 (нМ) = 170.	Пример 99

Пример 109.

(S)-3-(1-Бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Пример 109

Этил (S)-3-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (109A) и этил (S)-3-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (109B).

Холодный (0°C) раствор этил (S)-3-(6-гидроксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (пример 12; 817 мг, 1,876 ммоль), бензиловый спирт (0,195 мл, 1,876 ммоль) и трифенилфосфин (590 мг, 2,251 ммоль) в DCM (35 мл) обрабатывали по

каплям диизопропилазодикарбоксилатом (0,438 мл, 2,251 ммоль). Через 15 мин ледяную баню убирали и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали H₂O, рассолом, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Полученный желтый воск очищали с помощью Biotage (40 г цв, 10-80% EtOAc/DCM, 13CV) для удаления реагентов. Колонку затем обрабатывали (0-8% MeOH/DCM, 12CV) с получением 1-й полосы, O-алкилированного продукта, этил (S)-3-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (109A), 330 мг (выход 30%). LCMS (ES): время зад.=0,88 мин, m/z 526.07 [M+H]⁺, вместе со 2-й полосой, N-алкилированный продукт, этил (S)-3-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (109B) 690 мг (выход 70%). LCMS (ES): время зад.=0,73 мин, m/z 526.07 [M+H]⁺.

Пример 109: (S)-3-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота.

Раствор этил (S)-3-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата 109A (600 мг, 1,141 ммоль) в MeOH (6 мл) обрабатывали одной порцией раствора 1n. водного NaOH (3,42 мл, 3,42 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию концентрировали и затем раствор разбавляли водой, слегка подкисляли 1n. HCl и экстрагировали DCM (5×). Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали с получением 556 мг белого твердого вещества. Часть (15 мг) неочищенного материала очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 6-46% B в течение 20 мин, затем удерживание 4 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин с получением (S)-3-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (пример 109), 7,9 мг.

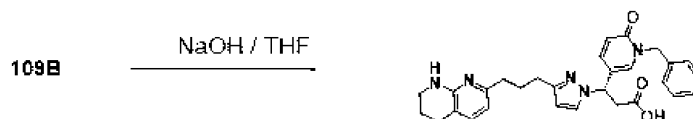
LCMS (ES):m/z 498.19 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=9.5, 2.4 Гц, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 7.02 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.36 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.24 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.00 (d, J=1.8 Гц, 1H), 5.50 (t, J=7.5 Гц, 1H), 5.09-4.99 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.58-3.35 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 2H), 2.94 (br d, J=6.4 Гц, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.82 (br t, J=7.5 Гц, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 4,2

Пример 110.

Этил (S)-3-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат



Пример 110

Таким же образом, как для получения примера 109, этил (S)-3-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат 109B омыляют с получением (S)-3-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (пример 110), 8,2 мг.

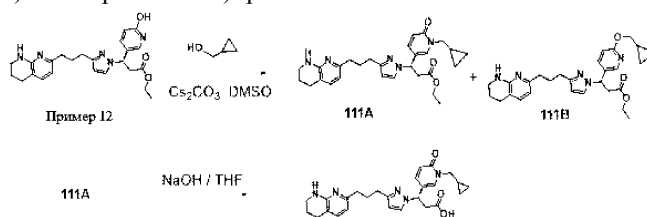
LCMS (ES):m/z 498.2[M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 5H), 7.02 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 6.82 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.30 (br s, 1H), 6.23 (d, J=7.0 Гц, 1H), 6.03-6.00 (m, 1H), 5.72 (br t, J=7.5 Гц, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.02 (br dd, J=16.0, 6.6 Гц, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 9,3.

Пример 111.

(S)-3-(1-(Циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Пример 111

Этил (S)-3-(1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (111A) и этил (S)-3-(6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (111B).

К раствору комнатной температуры этил (S)-3-(6-гидроксипиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (пример 12) (100 мг, 0,230 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (135 мг, 0,413 ммоль), а затем (бромметил)циклопропан (31,0 мг, 0,230 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли смесью лед/H₂O, затем экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Затем остаток очищали Преп. HPLC (кол. 30×100 Luna, 5-80% MeCN/H₂O, 10 ммоль NH₄OAc, 35 мл/мин, град. 16 мин) с получением N-алкилированного материала, этил (S)-3-(1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноата 111A, 48 мг (выход 42%), LCMS (ES): время выд. = 0,69 мин, m/z 490.08 [M+H]⁺, вместе с O-алкилированным этил (S)-3-(6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноатом 111B, 17 мг (выход 15%), LCMS (ES): время выд.=0,74 мин, m/z 490.11 [M+H]⁺.

(S)-3-(1-(Циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (пример 111).

(S)-3-(1-(Циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту получали и очищали аналогичным способом по методике примера 109, используя этил (S)-3-(1-(циклопропилметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (111A) для получения примера 111, 16,5 мг.

LCMS (ES): m/z 462.22 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 6.35 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.30-6.22 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.54-5.48 (m, 1H), 3.69 (br dd, J=10.1, 7.3 Гц, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.83 (br t, J=7.5 Гц, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.15 (br dd, J=7.5, 4.1 Гц, 1H), 0.43 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 0.34 (br d, J=3.7 Гц, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 19.

Пример 112.

(S)-3-(6-(Циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота



Пример 112

(S)-3-(6-(Циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропановую кислоту получали и очищали аналогичным способом по методике примера 109, используя этил (S)-3-(6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-1-ил)пропаноат (111B) с получением примера 112, 1,5 мг.

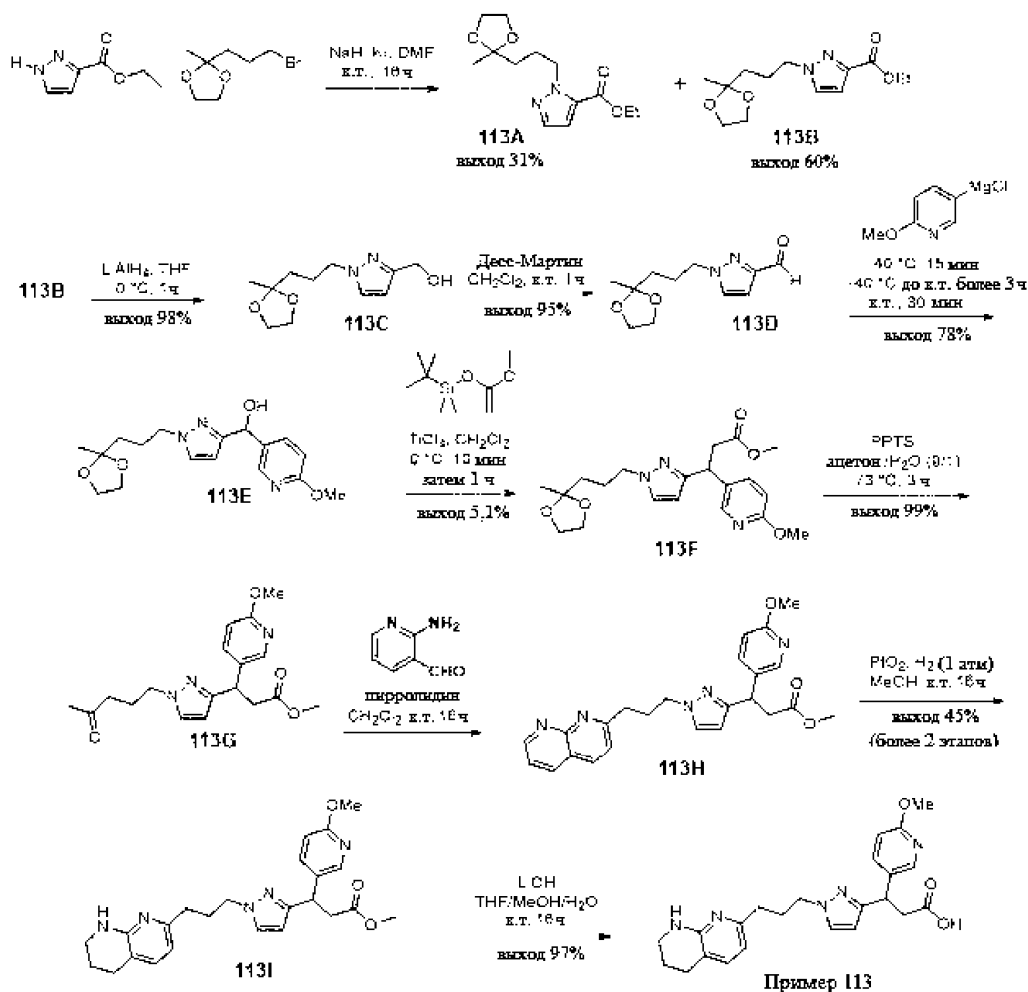
LCMS (ES): m/z 462.22 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.44 (br d, J=9.5 Гц, 1H), 7.02 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 6.35 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.30-6.22 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.54 - 5.48 (m, 1H), 3.69 (br dd, J=10.1, 7.3 Гц, 2H), 3.23 (br s, 2H), 3.05 (br d, J=6.1 Гц, 1H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.83 (br t, J=7.5 Гц, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.15 (br d, J=3.4 Гц, 1H), 0.43 (br d, J=7.9 Гц, 2H), 0.34 (br d, J=3.7 Гц, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 3,5

Пример 113.

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



Этил 1-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (113B).

DMF (40 мл) добавляли в колбу, содержащую этил 1H-пиразол-3-карбоксилат (1,5 г, 10,70 ммоль), гидрид натрия (0,514 г, 12,84 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0°C. Через 15 мин при 0°C реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли раствор 2-(3-бромпропил)-2-метил-1,3-диоксолана (2,69 г, 12,84 ммоль) и йодида калия (0,355 г, 2,141 ммоль) в DMF (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем давали нагреться до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После охлаждения до 0°C реакционную смесь гасили водным NH₄Cl (30 мл) и весь DMF удаляли под высоким вакуумом. Остаток разбавляли EtOAc (200 мл), промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (EtOAc/гексаны) приводила к примеру 113A (0,881 г, 3,28 ммоль, выход 31%) и примеру 113B (1,724 г, 6,43 ммоль, выход 60%).

LCMS (ES): m/z 269.10 [M+H]⁺.

Пример 113A.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.43 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.79 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.55 (t, J=7.3 Гц, 2H), 4.30 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.88 (br d, J=2.9 Гц, 4H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.26 (s, 3H). Пример 113B: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.38 (d, J=1.7 Гц, 1H), 6.74 (d, J=1.7 Гц, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Гц, 2H), 4.17 (br t, J=7.2 Гц, 2H), 3.98-3.69 (m, 4H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.1 Гц, 3H), 1.24 (s, 3H).

(1-(3-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1H-пиразол-3-ил)метанол (113C).

LiAlH₄ (3,21 мл, 6,41 ммоль, 2 М в THF) добавляли при 0°C к раствору 113B (1,72 г, 6,41 ммоль) в THF (50 мл). Через 1 ч при 0°C последовательно добавляли при 0°C следующее: H₂O (1,1 мл), 1N. NaOH (1,1 мл) и H₂O (3,3 мл). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при к.т. в течение 15 мин, а затем фильтровали через слой Celite. После того как фильтрат концентрировали и сушили под высоким вакуумом, добавляли CH₂Cl₂ (100 мл). Полученную светло-белую суспензию перемешивали над Na₂SO₄ в течение 30 мин. Ее фильтровали через слой Celite, концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением примера 113C (1,42 г, 6,26 ммоль, выход 98%) в виде бесцветной жидкости, которую использовали непосредственно без дальнейшей очистки.

LCMS (ES): m/z 227.10 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.35 (d, J=2.0 Гц, 1H), 6.23 (d, J=2.2 Гц, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.12 (t,

$J=7.2$ Гц, 2H), 4.03-3.80 (m, 4H), 2.45-2.23 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.32 (s, 3H).

1-(3-(2-Метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1H-пиразол-3-карбальдегид (113D) периодинан Десса-Мартина (3,17 г, 7,48 ммоль) добавляли при комнатной температуре к раствору 113C (1,41 г, 6,23 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали и остаток подвергали флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны) с получением примера 113D (1,33 г, 5,93 ммоль, выход 95%) в виде очень светло-коричневой жидкости.

LCMS (ES): m/z 225.09 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.42 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 4.19 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.94-3.73 (m, 4H), 2.15-1.80 (m, 2H), 1.69-1.46 (m, 2H), 1.24 (s, 3H).

(6-Метоксипиридин-3-ил)(1-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1H-пиразол-3-ил)метанол (113E).

(6-Метоксипиридин-3-ил)магния хлорид (21,4 мл, 3,85 ммоль) по каплям добавляли к раствору 113D (0,665 г, 2,97 ммоль) в THF (10 мл) при -40°C . Реакционную смесь нагревали до 10°C в течение 3 ч, при этом исходная охлаждающая баня все еще была включена. Охлаждающую баню убрали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После охлаждения до 0°C реакционную смесь гасили водным NH_4Cl и весь THF удаляли под вакуумом. Остаток экстрагировали EtOAc (3 \times) и рассолом в присутствии твердого NaCl. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (MeOH/ CH_2Cl_2) дала 113E (0,774 г, 2,32 ммоль, выход 78%).

LCMS (ES): m/z 334.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.62 (dd, $J=8.6, 2.2$ Гц, 1H), 7.28 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.00 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 5.81 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.06 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.92-3.83 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 3H).

Метил 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноат (113F).

TiCl_4 (1,0 M в CH_2Cl_2 , 0,774 мл, 0,774 ммоль) добавляли при 0°C к раствору 113E (258 мг, 0,774 ммоль) в CH_2Cl_2 (7 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин по каплям добавляли 1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-метоксиэтен (0,338 мл, 1,548 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 \times). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Флэш-хроматография (MeOH/ CH_2Cl_2) давала смесь, содержащую целевой продукт. Затем его очищали с помощью преп-HPLC при следующих условиях: колонка: SunFire Prep 19 \times 55 мм, частицы 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10-мМ ацетатом аммония; градиент: 20-100% B в течение 10 мин, затем удерживание 2 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин с получением 113F (15,5 мг, выход 5,1%).

LCMS (ES): m/z 390.11 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.11 (d, $J=2.4$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=8.7, 2.3$ Гц, 1H), 7.27 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 5.95 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.53 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 4.09 (t, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.22 (dd, $J=15.8, 7.2$ Гц, 1H), 2.91 (dd, $J=15.8, 8.4$ Гц, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 2H), 1.31 (s, 3H).

Метил 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(4-оксопентил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноат (113G).

Смесь 113F (24,5 мг, 0,063 ммоль) и пиридиния *p*-толуолсульфоната (22 мг, 0,088 ммоль) в ацетоне (9 мл) и воде (1 мл) нагревали при 73°C в течение 3 ч. Ацетон удаляли под вакуумом. Остаток экстрагировали EtOAc (3 \times) и промывали рассолом в присутствии твердого NaCl. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 113G (21,7 мг, 0,063 ммоль, выход 100%), который использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ES): m/z 346.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 7.51 (dd, $J=8.6, 2.4$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.68 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 5.96 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 4.52 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 4.09 (t, $J=8.0$ Гц, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.20 (dd, $J=15.8, 7.5$ Гц, 1H), 2.90 (dd, $J=15.9, 8.3$ Гц, 1H), 2.39 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H).

Метил 3-(1-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пиразол-3-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат (113H).

Пирролидин (0,056 мл, 0,677 ммоль) добавляли к раствору 113G и 2-аминоникотинальдегида (46,0 мг, 0,376 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение ночи все летучие вещества удаляли и остаток подвергали флэш-хроматографии (MeOH/ CH_2Cl_2) с получением смеси, содержащей 113H (60 мг).

LCMS (ES): m/z 432.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ее использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-

пирозол-3-ил)пропаноат (113I).

Смесь 113H (60 мг, использовали неочищенный) и оксида платины(IV) (16,74 мг, 0,074 ммоль) в MeOH (15 мл) подвергали гидрированию в камере с H₂ в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и осадок на фильтре дважды промывали MeOH. Объединенные фильтраты концентрировали, остаток подвергали препаративной HPLC при следующих условиях: Колонка: SunFire Prep 19×55 мм, частицы 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: 20-100% В в течение 10 мин, затем удерживание 2 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин с получением 113I (14,3 мг, 0,033 ммоль, выход 44,6% за две стадии).

LCMS (ES): m/z 436.12 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.11 (d, J=2.0 Гц, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 2.2 Гц, 1H), 7.30 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.68 (d, J=8.6 Гц, 1H), 6.26 (d, J=7.1 Гц, 1H), 5.95 (d, J=2.0 Гц, 1H), 4.53 (t, J=7.8 Гц, 1H), 4.10 (t, J=7.0 Гц, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.43 (br t, J=5.5 Гц, 2H), 3.22 (dd, J=15.8, 7.2 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=15.8, 8.4 Гц, 1H), 2.70 (br t, J=6.1 Гц, 2H), 2.57 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.21 (quin, J=7.2 Гц, 2H), 1.91 (quin, J=5.9 Гц, 2H).

Пример 113. 3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-3-ил)пропановая кислота.

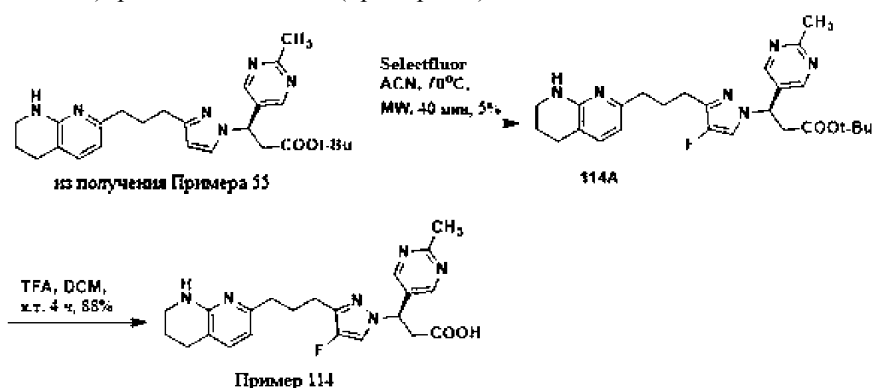
Раствор моногидрата гидроксида лития (6,39 мкл, 0,230 ммоль) в воде (1 мл) добавляли при комнатной температуре к раствору 113I (14,3 мг, 0,033 ммоль) в MeOH (1 мл) и THF (1 мл). После перемешивания полученного прозрачного раствора при комнатной температуре в течение ночи все летучие вещества удаляли под высоким вакуумом. Добавляли воду (2 мл), а затем HCl (1 н., 0,23 мл, 0,23 ммоль). Смесь концентрировали и сушили под высоким вакуумом. Остаток растворяли в DMF (1,5 мл), фильтровали и подвергали препаративной LC/MS с использованием следующих условий: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 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: 2-42% В в течение 15 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Материал дополнительно очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, частицы 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: 0-32% В в течение 30 мин, затем удерживание 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили с помощью центробежного испарения с получением 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-3-ил)пропановой кислоты (пример 113 (13,4 мг, выход 97%).

LCMS (ES): m/z 422.08 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.59 (br s, 2H), 7.03 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.23 (br d, J=7.0 Гц, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.35 (br t, J=7.6 Гц, 1H), 4.02 (br t, J=7.0 Гц, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.00 (br dd, J=15.7, 7.2 Гц, 1H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.61 (br t, J=5.5 Гц, 2H), 2.36 (br t, J=7.3 Гц, 2H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 2H). α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 35.

Пример 114.

(R)-3-(4-Фтор-3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота (пример 114)



трет-Бутил (R)-3-(4-фтор-3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропаноат (114A).

К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1H-пирозол-1-ил)пропаноата (366 мг, 0,791 ммоль) в ACN (2,5 мл) в атмосфере азота добавляли Selectfluor (280 мг, 0,791 ммоль). Полученный раствор выдерживали в микроволновых условиях при 70°C в течение 30 мин. Снова добавляли Selectfluor (280 мг, 0,791 ммоль), чтобы обеспечить максимальное образование продукта, и реакцию продолжали перемешиванием.

вать при тех же условиях в течение 1 ч. Реакционную массу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire OBD (250×30) мм; колонка 5 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 27,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/30, 18/70) с получением титульного соединения 114А (20 мг, 5%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 2.63 мин; $m/z = 481.4 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

(R)-3-(4-Фтор-3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропановая кислота (пример 114).

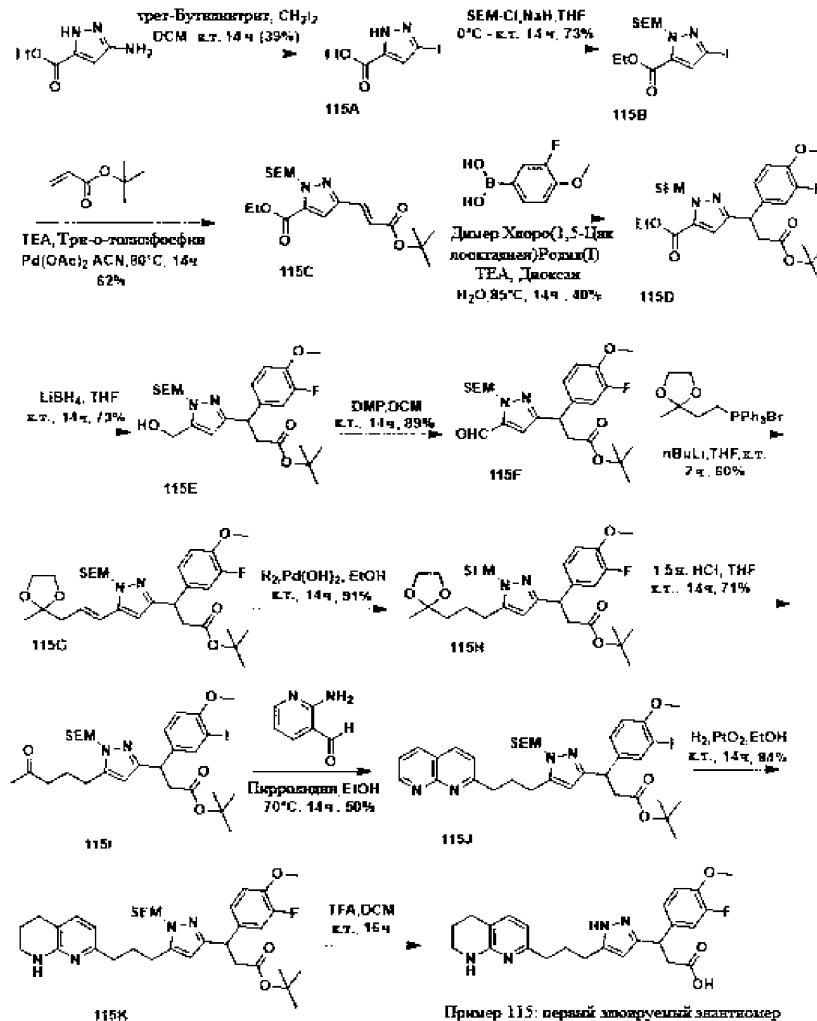
К перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-3-(4-фтор-3-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-1-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)пропаноата (114А) (20 мг, 0,042 ммоль) в DCM (0,2 мл) добавляли TFA (0,2 мл, 2,60 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением целевого продукта (22 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества (в виде соли TFA). Время удерживания LC-MS = 1,09 мин; $m/z = 425.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.62 (s, 2H), 7.75 (d, J=4.40 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.20 Гц, 1H), 6.58 (d, J=7.20 Гц, 1H), 5.79 (dd, J=6.00, 9.00 Гц, 1H), 3.45-3.52 (m, 3H), 3.24 (dd, J=6.00, 16.40 Гц, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.68-2.75 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.01-2.07 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 2H). α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 4800.

Примеры 115 и 116.

Пример 115. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропановой кислоты.

Пример 116. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропановой кислоты



Пример 115: первый элюируемый энантиомер
Пример 116: второй элюируемый энантиомер

Этил-3-йод-1Н-пиразол-5-карбоксилат (115А).

К перемешиваемому раствору этил 5-амино-1Н-пиразол-3-карбоксилата (5 г, 32,2 ммоль) в DCM (100 мл) в атмосфере азота добавляли диодметан (4,54 мл, 56,4 ммоль), а затем трет-бутилнитрит (5,80 мл, 48,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, используя 0-50% этилацетата и петролейного эфира в качестве подвижной фазы, с получением титульного соединения 115А (3,4 г, 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,651 мин; $m/z = 265.0$ [M-H]⁺. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 14.28-13.94 (br. s., 1H), 7.00-6.89 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 2H), 1.28 (t, J=4.00 Гц, 3H).

Этил-3-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (115В).

К перемешиваемому раствору этил 5-йод-1Н-пиразол-3-карбоксилата 115А (3,4 г, 12,78 ммоль) в THF (40 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли NaN (0,511 г, 12,78 ммоль) небольшими порциями и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. SEM-Cl (2,267 мл, 12,78 ммоль) добавляли к вышеуказанной реакционной смеси и перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 115В (3,8 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 3,667 мин; $m/z = 397.0$ [M+H]⁺. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.05 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.43 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.66-3.60 (m, 2H), 1.41 (t, J=7.1 Гц, 3H), 0.95-0.89 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

Этил (Е)-3-(3-(трет-бутокси)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (115С).

В герметичной пробирке этил 5-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат 115В (3,8 г, 9,59 ммоль) в ACN (40 мл) обрабатывали трет-бутилакрилатом (4,21 мл, 28,8 ммоль) и раствор дегазировали газообразным аргоном в течение 5 мин. Добавляли ТЕА (4,01 мл, 28,8 ммоль), три-о-толилфосфин (0,292 г, 0,959 ммоль), а затем ацетат палладия(II) (0,215 г, 0,959 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали аргоном в течение 5 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой Celite и промывали DCM (4×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 35% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 115С (2,4 г, 62%) в виде бледно-желтой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,836 мин; $m/z = 397.2$ [M+H]⁺. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.63 (d, J=21.60 Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.43 (d, J=21.20 Гц, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.46 (q, J=9.60 Гц, 2H), 3.62 (t, J=10.80 Гц, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.44 (t, J=9.60 Гц, 3H), 0.93 (t, J=10.80 Гц, 2H), -0.01 (s, 9H).

Этил 3-(3-(трет-бутокси)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (115D).

Смесь этил (Е)-3-(3-(трет-бутокси)-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата 115С (2,4 г, 6,05 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) в герметичной пробирке дегазировали газообразным аргоном в течение 5 мин. Добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (1,543 г, 9,08 ммоль) и ТЕА (1,687 мл, 12,10 ммоль) и реакционную смесь снова дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,149 г, 0,303 ммоль), дегазировали аргоном в течение еще 5 мин и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и собранное твердое вещество промывали DCM (4×15 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 30% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соеди-

нения 115D (1,3 г, 40%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-M S= 3,94 мин; $m/z = 323.4$ $[M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7.03-6.95 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 5.53 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 5.37-5.28 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 4.72 (t, $J=7.8$ Гц, 1H), 4.47 (qd, $J=12, 3.5$ Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.98 (dd, $J=15.6, 8.5$ Гц, 1H), 2.85 (dd, $J=15.6, 7.0$ Гц, 1H), 1.46 (t, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.91-0.74 (m, 2H), -0.01 (s, 9H).

трет-Бутил-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(гидроксиметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноат (115E).

К перемешиваемому раствору этил 3-(3-(трет-бутоксид)-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксопропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-карбоксилата 115E (1,1 г, 2,105 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере азота добавляли боргидрид лития (1,368 мл, 2 М в THF, 2,74 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×40 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO_2 колонка Redisep®, элюировали 70% EtOAc в петролейном эфире) с получением титального соединения 115E (0,750 г, 73%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,517 мин; $m/z = 481.2$ $[M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.15-7.01 (m, 3H), 6.32 (s, 1H), 5.34 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 5.18 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 5.04 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 4.48 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.34 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 2.88 (dd, $J=8.0, 4.0$ Гц, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.77-0.63 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

трет-Бутил-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноат (115F).

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(гидроксиметил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноата 115E (0,750 г, 1,560 ммоль) в DCM (20 мл) в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (0,993 г, 2,341 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и ее промывали DCM (4 x 15 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO_2 колонка Redisep®, элюировали 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением титального соединения 115F (0,750 г, 89%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,877 мин; $m/z = 479.2$ $[M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9.94 (s, 1H), 6.94-6.86 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 5.46 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 5.28 (d, $J=11.0$ Гц, 1H), 4.66 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (ddd, $J=10.6, 9.5, 6.1$ Гц, 1H), 3.37 (ddd, $J=10.8, 9.4, 6.0$ Гц, 1H), 2.92 (dd, $J=15.8, 8.8$ Гц, 1H), 2.79 (dd, $J=15.8, 7.3$ Гц, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.87-0.71 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

трет-Бутил (E)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)проп-1-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноат (115G).

К перемешиваемому раствору бром(2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил)трифенил-15-фосфана (1,242 г, 2,72 ммоль) в THF (4 мл) добавляли n-BuLi (1,4 мл, 3,40 ммоль, 2,5 М раствор в гексане) при 0°C и полученный раствор перемешивали в течение 30 мин. трет-Бутил-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-формил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-3-ил)пропаноат 115F (0,650 г, 1,358 ммоль), растворенный в THF (4 мл), добавляли к указанному выше раствору и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением титального соединения 115G (0,470 г, 60%) в виде бледно-желтой жидкости. Время удерживания LC-MS = 4,090 мин; $m/z = 577.4$ $[M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при

220 нм.

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноат (115H).

К перемешиваемому раствору трет-бутил (Е)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)проп-1-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноата 115G (0,470 г, 0,815 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксид палладия на углероде (47 мг, 0,067 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в камере с Н₂ в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и целит промывали MeOH (4×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением титульного соединения 115H (0,430 г, 91%). Время удерживания LC-MS = 4,016 мин; m/z = 579.4 [M+H]⁺. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6.95-6.82 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.29 (d, J=11.3 Гц, 1H), 5.12 (d, J=11.3 Гц, 1H), 4.57 (t, J=7.9 Гц, 1H), 3.98-3.87 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.45-3.28 (m, 2H), 2.87 (dd, J=15.4, 8.1 Гц, 1H), 2.75 (dd, J=15.4, 7.9 Гц, 1H), 2.62-2.56 (m, 2H), 1.91 (td, J=7.6, 3.9 Гц, 1H), 1.83 (br. s., 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.31 (s, 9H), 0.84-0.68 (m, 2H), -0.07 (s, 9H).

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(4-оксопентил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноат (115I).

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноата 115H (0,430 г, 0,743 ммоль) в THF (8 мл) добавляли HCl (0,991 мл, 1,486 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили 10% бикарбонатом натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 115I (0,300 г, 71%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 4,010 мин; m/z = 535.2 [M+H]⁺. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6.98-6.84 (m, 3H), 6.10 (s, 1H), 5.29 (d, J=11.0 Гц, 1H), 5.14 (d, J=11.0 Гц, 1H), 4.59 (t, J=7.7 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47-3.31 (m, 2H), 2.89 (dd, J=15.5, 8.2 Гц, 1H), 2.77 (dd, J=15.3, 7.7 Гц, 1H), 2.62 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 0.87-0.70 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

трет-Бутил 3-(5-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (115J).

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(4-оксопентил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноата 115I (0,300 г, 0,561 ммоль) в этаноле (10 мл) в атмосфере азота, добавляли пирролидин (0,046 мл, 0,561 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. К этому раствору добавляли 2-аминоникотинальдегид (0,069 г, 0,561 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 90% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 115J (0,190 г, 50%) в виде бледно-желтой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,970 мин; m/z = 621.2 [M+H]⁺. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (dd, J=4.5, 2.0 Гц, 1H), 8.42 (dd, J=8.0, 2.0 Гц, 1H), 8.37 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.58 (dd, J=8.0, 4.5 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.15-7.01 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 5.32 (d, J=11.0 Гц, 1H), 5.17 (d, J=11.5 Гц, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 0.71-0.59 (m, 2H), -0.13 (s, 9H).

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноат (115K).

К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(5-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 115J (0,140 г, 0,226 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли оксид платины(IV) (14 мг, 0,062 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в камере под давлением Н₂ в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и Celite промывали MeOH (4×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали при пони-

женном давлении с получением титульного соединения 115К (0,130 г, 84%). Время удерживания LC-MS = 1,635 мин; $m/z = 625.4 [M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 115. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропановой кислоты.

Пример 116. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-Фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1Н-пиразол-3-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-3-ил)пропаноата 115К (0,150 г, 0,240 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали при к.т. в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали обращенно-фазовой HPLC (Sunfire C18 (150×21,2) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в воде, Подвижная фаза В: ACN; поток: 18 мл/мин, Время (мин)/% В: 0/20, 2/20, 15/35, 16/100) с получением рацематного соединения (50 мг). Отдельные энантиомеры разделяли хиральной HPLC (колонка: Lux Cellulose C4 (250×21,2) мм; 5 мкм; подвижная фаза: 0,4% DEA в ACN:MeOH (70:30); поток: 20 мл/мин). Первый элюируемый энантиомер Пример 115 (Время удерживания 5,52 мин, 25 мг, 23%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,29 мин; $m/z = 439.2 [M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

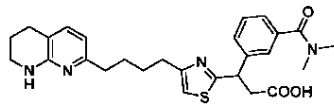
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.38 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.50 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.48 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 ($J=5.6$ Гц, 2H), 2.93 (dd, $J=14.6, 9.0$ Гц, 1H), 2.83 (dd, $J=15.1, 7.0$ Гц, 1H), 2.77 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H).

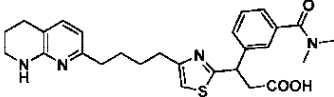
α,β человека IC_{50} (нМ) = 97.

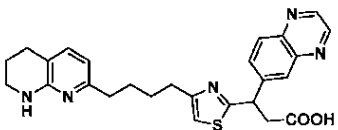
Второй элюируемый энантиомер. пример 116 (время удерживания 7,77 мин, 18 мг, 17%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,29 мин; $m/z = 439.2 [M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

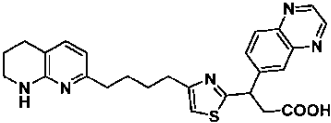
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.38 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.50 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.48 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45 ($J=5.6$ Гц, 2H), 2.93 (dd, $J=14.6, 9.0$ Гц, 1H), 2.83 (dd, $J=15.1, 7.0$ Гц, 1H), 2.77 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.59 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H).

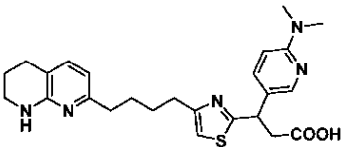
α,β человека IC_{50} (нМ) = 47.

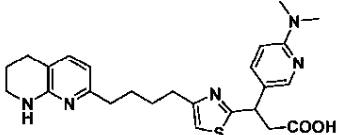
Пример	Структура	Способ Преп-HPLC/SFC, 1H ЯМР & LCMS	Способ
117	 <p>3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 5.42 мин Колонка (Lux-cellulose C4 (250 X 21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19.0 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.50-7.52 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 7.20$ Гц, 1H), 4.93 (dd, $J = 11.60, 4.40$ Гц, 1H), 3.45</p>	Пример 13/14

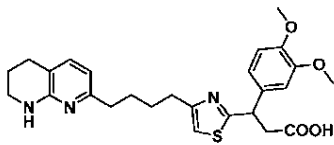
		<p>(t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.22 мин; m/z = 493.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 50% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 50% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 76</p>	
118	 <p>3-(3-диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-НPLC: Время удерживания: 6.49 мин Колонка (Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19.0 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.50-7.52 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.93 (dd, J = 11.60, 4.40 Гц, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.91-1.95 (m, 2H), 1.77-1.78 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.22 мин; m/z = 493.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм,</p>	Пример 13/14

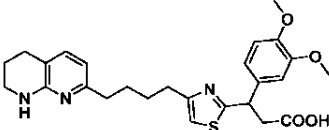
		2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 мМ НСО ₂ НН ₄ в 98% Воде/ 2% АСN; Подвижная Фаза В: 10 мМ НСО ₂ НН ₄ в 2% Воде/ 98% АСN; от 50% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 50% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 1.9	
119	 <p>3-(хиноксалин-6-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-НPLC: Время удерживания: 5.65 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X 21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 17 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.77 (d, J = 3.60 Гц, 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.34 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 5.04 (dd, J=10.8, 5.2 Гц, 1H), 3.43-3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (dd, J=14.8, 6.0 Гц, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.73 (t, J= 6.4 Гц, 2H), 2.57-2.59 (m, 2H), 1.92-1.94 (m, 3H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.42 мин; m/z = 474.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 мМ НСО₂НН₄ в 98% Воде/ 2% АСN; Подвижная Фаза В: 10 мМ НСО₂НН₄ в 2% Воде/ 98% АСN; от 50% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин</p>	Пример 13/14

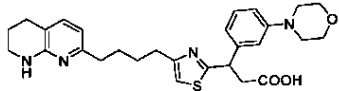
		при 50% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha V\beta 6$ человека IC50 (нМ) = 99	
120	 <p>3-(хиноксалин-6-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 6.12 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X 21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 17 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.77 (d, J = 3.60 Гц, 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.34 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 5.04 (dd, J=10.8, 5.2 Гц, 1H), 3.43-3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (dd, J=14.8, 6.0 Гц, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.73 (t, J= 6.4 Гц, 2H), 2.57-2.59 (m, 2H), 1.92-1.94 (m, 3H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.42 мин; m/z = 474.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 50% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 50% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм $\alpha V\beta 6$ человека IC50 (нМ) = 14</p>	Пример 13/14

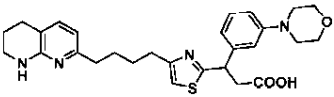
121	 <p>3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 6.61 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 17 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.05 (d, J = 2.40 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.80, 9.80 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.80 Гц, 1H), 6.45 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.78 (dd, J=11.2, 5.2 Гц, 1H), 3.44 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.22 (dd, J=14.8, 11.2 Гц, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.75-2.80 (m, 5H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.50-1.55 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.45 мин; m/z = 466.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 170</p>	Пример 13/14
-----	--	---	--------------

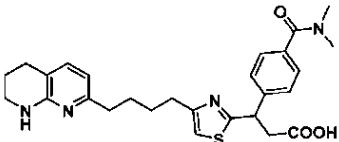
122	 <p>3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 7.42 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X 21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 17 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.05 (d, J = 2.40 Гц, 1H), 7.57 (dd, J = 2.80, 9.80 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.80 Гц, 1H), 6.45 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.78 (dd, J=11.2, 5.2 Гц, 1H), 3.44 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.22 (dd, J=14.8, 11.2 Гц, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.75-2.80 (m, 5H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 3H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.50-1.55 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.45 мин; m/z = 466.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 3.5</p>	Пример 13/14
-----	--	---	--------------

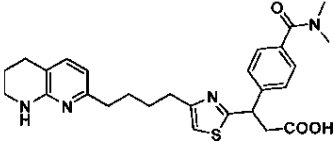
123	 <p>3-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)гиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 5.90 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 17 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.41 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92-6.93 (m, 3H), 6.45 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.22 (dd, J=14.8, 11.2 Гц, 1H), 2.75-2.80 (m, 5H), 2.56-2.60 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.77-1.77 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.54 мин; m/z = 482.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 180</p>	Пример 13/14
-----	--	---	-----------------

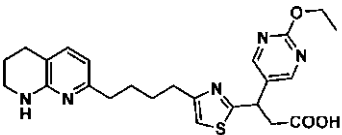
124	 <p>3-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 7.03 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 17 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.41 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92-6.93 (m, 3H), 6.45 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.22 (dd, J=14.8, 11.2 Гц, 1H), 2.75-2.80 (m, 5H), 2.56-2.60 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.77-1.77 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.54 мин; m/z = 482.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Воде/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Воде/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2.5</p>	Пример 13/14
-----	--	---	--------------

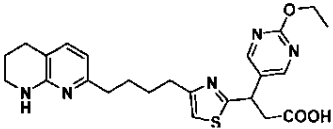
125	 <p>3-(3-морфолинофенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-НPLC: Время удерживания: 6.83 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X 21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.28 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 7.08 (t, J=8.0 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 2.00 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.80 Гц, 4H), 3.33 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.14 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.02 (t, J = 4.80 Гц, 4H), 2.63-2.74 (m, 5H), 2.43-2.49 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 3H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.38-1.42 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.68 мин; m/z = 507.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 180</p>	Пример 13/14
-----	--	---	--------------

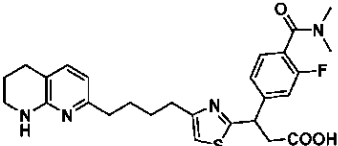
126	 <p>3-(3-морфолинофенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 8.53 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.28 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 7.08 (t, J=8.0 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 2.00 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73-6.78 (m, 2H), 6.33 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.71-4.73 (m, 1H), 3.72 (t, J = 4.80 Гц, 4H), 3.33 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.14 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.02 (t, J = 4.80 Гц, 4H), 2.63-2.74 (m, 5H), 2.43-2.49 (m, 2H), 1.81-1.85 (m, 3H), 1.62-1.67 (m, 1H), 1.38-1.42 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.68 мин; m/z = 507.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 6.0</p>	Пример 13/14
-----	--	--	-----------------

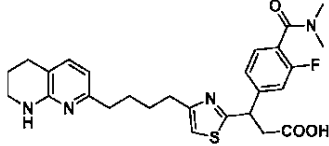
127	 <p>3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)- 3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8- нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол- 2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-НPLC: Время удерживания: 6.2 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.49 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 7.40-7.43 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 11.60, 4.40 Гц, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.21-3.23 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (dd, J=14.6, 4.0 Гц, 1H), 2.75-2.80 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.35 мин; m/z = 493.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 60</p>	Пример 13/14
-----	--	--	-----------------

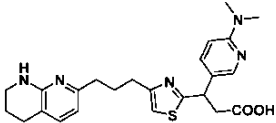
128	 <p>3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)- 3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8- нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол- 2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 7.14 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.49 (d, J = 8.40 Гц, 2H), 7.40-7.43 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.46 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.92 (dd, J = 11.60, 4.40 Гц, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.21-3.23 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (dd, J=14.6, 4.0 Гц, 1H), 2.75-2.80 (m, 4H), 2.58-2.63 (m, 2H), 1.91-1.94 (m, 3H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.35 мин; m/z = 493.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.3</p>	Пример 13/14
-----	--	---	-----------------

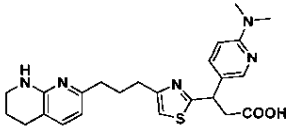
129	 <p>3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-НPLC: Время удерживания: 5.42 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.59 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.45 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.44 (q, J = 6.80 Гц, 2H), 3.44 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.21 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.88 (dd, J=14.4, 4.0 Гц, 1H), 2.75-2.80 (m, 4H), 2.59-2.60 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.20 Гц, 3H). LC-MS Время удерживания = 1.54 мин; m/z = 468.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 28</p>	Пример 13/14
-----	--	--	--------------

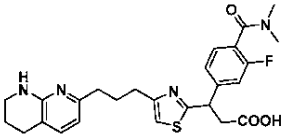
130	 <p>3-(2-этоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-НPLC: Время удерживания: 6.2 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.59 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.45 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.79-4.82 (m, 1H), 4.44 (q, J = 6.80 Гц, 2H), 3.44 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.21 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.88 (dd, J=14.4, 4.0 Гц, 1H), 2.75-2.80 (m, 4H), 2.59-2.60 (m, 2H), 1.90-1.95 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.20 Гц, 3H). LC-MS Время удерживания = 1.54 мин; m/z = 468.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2.9</p>	Пример 13/14
-----	--	--	-----------------

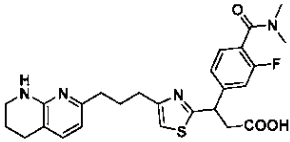
131	 <p>3-(4-(диметилкарбамоил)-3-фторфенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Преп. Chiral SFC: Время удерживания: 3.5 мин Колонка Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5 микрон; Подвижная Фаза: 55% of CO₂ и 45% (0.2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1)); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 240 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.35 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 10.40 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 3.34 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.10 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 5H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H) 1.70-1.79 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.40 мин; m/z = 497.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2.3</p>	Пример 13/14
-----	--	--	--------------

132	 <p>3-(4-(диметилкарбамоил)-3-фторфенил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Преп. Chiral SFC: Время удерживания: 7.0 мин Колонка: Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5 микрон; Подвижная Фаза: 55% of CO₂ и 45% (0.2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1)); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 240 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.35 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 10.40 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 3.34 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.10 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 5H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 3H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.40 мин; m/z = 497.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 81</p>	Пример 13/14
-----	--	--	-----------------

133	 <p>3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная Преп-HPLC: Время удерживания: 6.0 мин Колонка: Lux-cellulose C4 (250 X21.2) мм 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; Скорость потока: 19 мл/мин; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.05 (d, J = 2.40 Гц 1H), 7.55 (dd, J = 2.40, 9.00 Гц, 1H), 7.38 (d, J = 7.20, 1ц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.80 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.73 (dd, J = 11.60, 4.40 Гц, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.14 (dd, J = 14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.80-2.83 (m, 5H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.29 мин; m/z = 452.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 86</p>	Пример 15/16
-----	---	--	--------------

134	 <p>3-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)- 3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8- нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2- ил)пропановая кислота</p>	<p>Преп. Хиральная SFC: Время удерживания: 6.7 мин Колонка Lux-cellulose C4 (250 X21.2), 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.1% DEA в MeOH; скорость потока: 19мл/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 35°C; Детектирование: УФ при 251 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.05 (d, J = 2.40, 9.00 Гц, 1H), 7.38 (m, 1H), (d, J = 7.20, Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.80 Гц, 1H), 6.51 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.73 (dd, J = 11.60, 4.40 Гц, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.14 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.07 (s, 6H), 2.80-2.83 (m, 5H), 2.57-2.60 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.29 мин; m/z = 452.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/ 2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Water/ 98% ACN; 20% В - 100% В в течение 4.6 мин, затем выдержка 0.4 мин при 20% В со скоростью течения 1-1.5 mL/мин; Определение: УФ при 220 нм. Human αVβ6 IC₅₀ (nM) = 1.8</p>	Пример 15/16
-----	--	--	-----------------

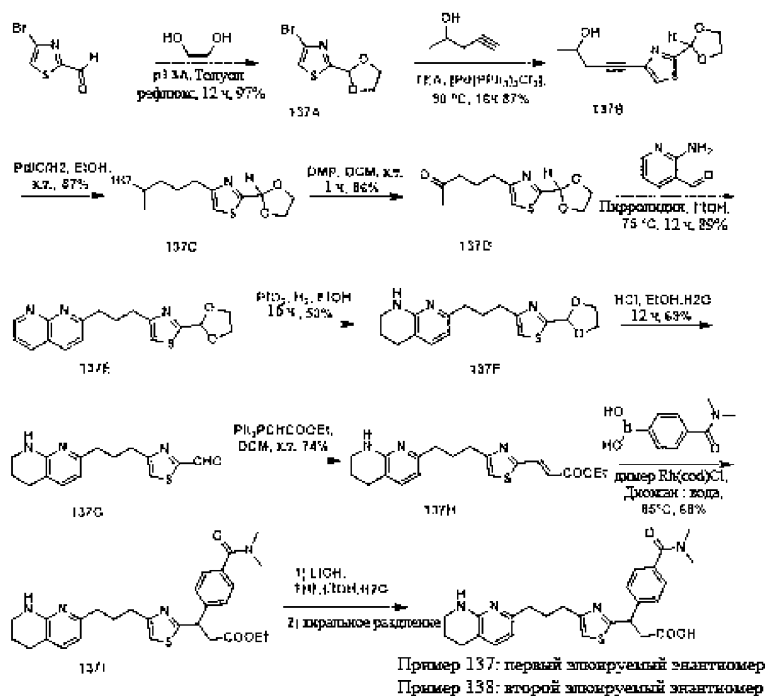
135	 <p>3-(4-(диметилкарбамоил)-3-фторфенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Преп. Хиральная SFC: Время удерживания: 3.5 мин Колонка Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5 микрон; Подвижная Фаза: 55% of CO₂ и 45% (0.2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 240 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.35 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 10.40 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 3.34 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.10 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 5H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 1H), 1.90 – 2.00 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.40 мин; m/z = 497.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.9</p>	Пример 15/16
135			Пример 15/16

136	 <p>3-(4-(диметилкарбамоил)-3-фторфенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Преп. Хиральная SFC: Время удерживания: 7.0 мин Колонка Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5 микрон; Подвижная Фаза: 55% of CO₂ и 45% (0.2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1)); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 240 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.35 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 10.40 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.44 (d, J = 7.60 Гц, 1H), 4.81-4.82 (m, 1H), 3.34 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.10 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.66-2.77 (m, 5H), 2.41-2.50 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 1H), 1.90 – 2.00 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.40 мин; m/z = 497.2 [M+H]⁺ Колонка: KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: от 1 до 1.5 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 12</p>	Пример 15/16
-----	---	--	--------------

Примеры 137 и 138.

Пример 137. Первый элюируемый энантиомер 3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазола-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 138. Второй элюируемый энантиомер 3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты



5-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)тиазол) (137А).

В толуольный (120 мл) раствор 4-бромтиазол-2-карбальдегида (7 г, 36,50 ммоль) и этиленгликоля (2,72 г, 43,7 ммоль) в КД колбе добавляли каталитическое количество рTsOH (0,347 г, 1,823 ммоль). КД колбу соединяли с устройством Дина-Старка и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (2×120 мл) и затем один раз рассолом (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали комбифлэш-хроматографией (40 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 137А (8 г, 97%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,557 мин; m/z = 236.0 $[\text{M}+2\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.99-4.08 (m, 4H).

5-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пент-4-ин-2-ол (137В).

К перемешиваемому раствору 5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазола) 137А (5 г, 21,18 ммоль), 4-пентин-2-ола (2,67 г, 31,80 ммоль) в ТЕА (100 мл) в атмосфере азота добавляли йодид меди(I) (0,282 г, 1,483 ммоль), а затем дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,988 г, 1,483 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргонном в течение 2 мин. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через слой Celite. Слой Celite промывали EtOAc (2×250 мл) и объединенный фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 90% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 137В (4 г, 87%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,557 мин; m/z = 240.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.84 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 3.99-4.09 (m, 4H), 2.41 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 1.193 (d, $J=7.2$ Гц, 3H).

5-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пентан-2-ол (137С).

К дегазированному раствору 5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пент-4-ин-2-ола 137В (4,0 г, 16,72 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 10% палладий на угле (71 мг, 0,669 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали под давлением водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и слой Celite промывали EtOH (100 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением неочищенного титульного соединения 137С (4,0 г, 87%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,29 мин; m/z = 244.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN;

подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

5-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пентан-2-ол (137D).

К раствору 5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пентан-2-ола 137С (7,5 г, 30,8 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (19,61 г, 42,2 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл), промывали 20% раствором бикарбоната натрия (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 90% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 137D (7,3 г, 86%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,33 мин; $m/z = 242.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 7.36 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.96-4.08 (m, 4H), 2.68 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 2.44 (t, $J=5.2$ Гц, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (pent, $J=7.2$ Гц, 2H).

4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазол (137E).

К раствору 5-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пентан-2-ола 137D (4,0 г, 16,44 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли пирилодин (1,268 мл, 15,33 ммоль) в атмосфере азота и раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 2-аминоникотинальдегид (2,06 г, 16,87 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 100% EtOAc с получением титульного соединения 137E (4,1 г, 89%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 0,805 мин; $m/z = 328.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ ppm 9.02-9.03 (dd, $J=2.0, 1.6$ Гц, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H), 8.33-8.38 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.96-4.08 (m, 4H), 3.00-3.04 (t, $J=7.6$ Гц, 2H), 2.79-2.83 (t, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.20 (m, 2H).

2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол (137F).

К перемешиваемому раствору 4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазола 137E (0,3 г, 0,916 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли оксид платины(IV) (42 мг, 0,018 ммоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь дегазировали газообразным водородом и перемешивали под давлением в водородной камере при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, слой Celite промывали EtOH (50 мл) и объединенный фильтрат концентрировали с получением титульного продукта 137F (270 мг, 53%) в виде бледно-желтого масла. Неочищенный продукт отбирали для следующей стадии без дальнейшей очистки. Время удерживания LC-MS = 1,705 мин; $m/z = 332.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

4-(3-(5,6,7,8-Тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-карбальдегид (137G).

К раствору трет-бутил 7-(3-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазола 137F (3,7 г, 11,16 ммоль) в этаноле (25 мл) и H_2O (5 мл) добавляли конц. HCl (3,39 мл, 112 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток гасили с помощью насыщ. водного раствора NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали в этилацетате (2×250 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и использовали неочищенный целевой продукт 137G (3,1 г, 69%) на следующей стадии без очистки. Время удерживания LC-MS = 1,474 мин; $m/z = 288.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

Этил (Е)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)акрилат (137H).

К перемешиваемому раствору 4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-карбальдегида 137G (0,14 г, 0,487 ммоль) в сухом DCM (7,0 мл) добавляли (карбетоксиметил)трифенилфосфоран (0,204 г, 0,585 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4,0 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 0-100% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 137H (0,11 г, 74%) в виде полутвердого вещества.

Время удерживания LC-MS = 1,507 мин; $m/z = 358.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-тиазол-2-ил)пропаноат (137I).

К раствору этил (Е)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)акрилата 137Н (300 мг, 0,839 ммоль) в 1,4-диоксане (15,0 мл) и H_2O (2,5 мл) добавляли (4-(диметилкарбамоил)фенил)бороновую кислоту (16,20 мг, 0,084 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (20,69 мг, 0,042 ммоль) и ТЕА (0,234 мл, 1,678 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO_2 колонка Redisep®, элюировали 0-20% MeOH в DCM) с получением титульного соединения 137I (290 мг, 68%) в виде полутвердого вещества. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки. Время удерживания LC-MS = 2,024 мин; $m/z = 507.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм Скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

Пример 137. Первый элюируемый энантиомер 3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 138. Второй элюируемый энантиомер 3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(4-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропаноата 137I (0,29 г, 0,572 ммоль) в THF (6,0 мл) и этаноле (4 мл) добавляли раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (27 мг, 1,145 ммоль) в воде (2,0 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Затем добавляли лимонную кислоту (50 мг) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой препаративной HPLC (время удерживания=14,6 мин, Колонка: INTERSIL ODS C18 (250×19) мм 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ NH_4OAc в воде; подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 17,0 мл/мин, время (мин)/% В: 0/20, 8/40, 14/60) с получением титульного соединения (110 мг) в виде рацемической смеси. Затем отдельные энантиомеры разделяли препаративной HPLC (колонка: колонка Lux-целлюлоза C4 (250×21,2) мм 5 мкм, скорость потока: 19,0 мл/мин; подвижная фаза В: 0,1% DEA в MeOH ; время (мин)/%В: 0/100, 20/100, температура: 35°C; детектирование: УФ при 220 нм).

Первый элюируемый энантиомер, пример 137 (время удерживания 7,442 мин, 24 мг, 9%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,192 мин; $m/z = 479.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

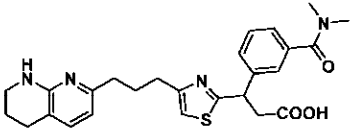
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.47 (m, 3H), 7.43 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.92 (dd, $J=11.17, 4.77$ Гц, 1H), 3.48 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.23 (dd, $J=14.53, 11.14$ Гц, 1H), 3.11 (s, 3 H), 3.01 (s, 3 H), 2.88 (dd, $J=14.4, 4.8$ Гц, 1H), 2.74-2.90 (m, 4H), 2.48-2.66 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H).

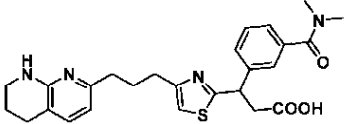
α,β 6 человека IC_{50} (нМ) = 210.

Второй элюируемый энантиомер, пример 138 (время удерживания 8,044 мин, 19,5 мг, 8%) выделяли в виде белого твердого вещества.Время удерживания LC-MS = 1,239; $m/z = 479.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

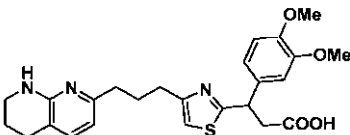
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.47 (m, 3H), 7.43 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.92 (dd, $J=11.17, 4.77$ Гц, 1H), 3.48 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.23 (dd, $J=14.53, 11.14$ Гц, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.88 (dd, $J=14.4, 4.8$ Гц, 1H), 2.74-2.90 (m, 4H), 2.48-2.66 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H).

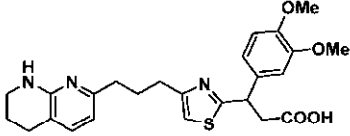
α,β 6 человека IC_{50} (нМ) = 4,0.

Пример	Структура	Способ Preparative HPLC /SFC, LCMS & ¹ H ЯМР	Способ
139	 <p data-bbox="470 660 821 817">3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p data-bbox="847 315 1145 1012">Методика препаративной SFC: (Время удерживания = 5.77 мин), Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5μ; % CO₂: 60%; % Соразтворитель: 40 % (0.2% DEA в MeOH); Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 25°C; Детектирование: УФ при 254 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.43 -7.50 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.49 (t, J= 6.0, 2H), 3.23 (dd, J=14.53, 11.14 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H),</p>	Пример 137/138

		<p>2.89 (dd, $J=10.0, 4.8$ Гц, 1H), 2.58 - 2.90 (m, 4H), 2.48 - 2.66 (m, 2H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H). LC-MS: Время удерживания = 1.014 мин; $m/z = 479.2$ $[M+H]^+$ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha\text{V}\beta 6$ человека IC50 (нМ) = 34</p>	
140	 <p>3-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Способ препаративной SFC (время удерживания = 6.83), Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5μ; % CO_2: 60%; % Соразтворитель: 40 % (0.2% DEA в MeOH); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 25°C;</p>	Пример 137/138

		<p>Детектирование: УФ при 254 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.43 -7.50 (m, 4H), 7.34 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.6 Гц, 1H), 3.49 (t, J= 6.0, 2H), 3.23 (dd, J=14.53, 11.14 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.89 (dd, J=10.0, 4.8 Гц, 1H), 2.58 - 2.90 (m, 4H), 2.48 - 2.66 (m, 2H), 1.91 - 2.01 (m, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.92-1.97 (m, 2H). LC-MS: Время удерживания = 1.014 мин; m/z = 479.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 3.7</p>	
--	--	---	--

141	 <p>3-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Способ препаративной SFC: (время удерживания = 3.62 мин), Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5μ; % CO₂: 60%; % Соразтворитель: 40 % (0.2% DEA в MeOH); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 25°C; Детектирование: УФ при 245 нМ. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.36 (d, J= 7.2Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92 -6.96 (m, 3H), 6.56 (d, J= 7.2 Гц, 1H), 4.78 – 4.89 (dd, J= 6.4, 4.8Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (t, J= 5.2 Гц, 2H), 3.17 (dd, J= 11.2, 2.8Гц, 1H), 2.72 - 2.86 (m, 5H), 2.43-2.48 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.80-1.81 (m, 2H). LC-MS: (Время удерживания = 1.204 мин), m/z = 468.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/</p>	Приме р 137/ 138
-----	---	---	------------------------

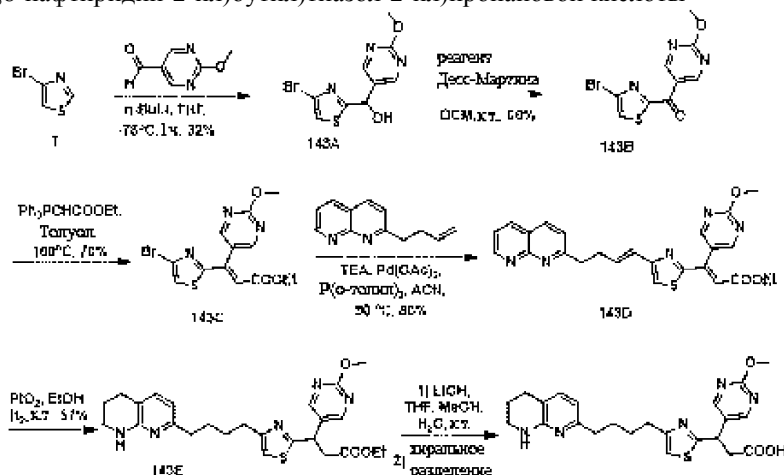
		98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha V\beta 6$ человека IC50 (нМ) = 2.9	
142	 <p>3-(3,4-диметоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Способ препаративной SFC: (Время удерживания = 4.07 мин), Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5μ; % CO₂: 60%; % Соразтворитель: 40 % (0.2% DEA в MeOH); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 25°C; Детектирование: УФ при 245 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.36 (d, J = 7.2Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.92 -6.96 (m, 3H), 6.56 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 4.78 – 4.89 (dd, J = 6.4, 4.8Гц, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.49 (t, J = 5.2 Гц, 2H), 3.17 (dd, J = 11.2, 2.8Гц, 1H), 2.72 - 2.86 (m, 5H), 2.43-2.48 (m, 2H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.80-1.81 (m, 2H). LC-MS: (Время удерживания = 1.204 мин),</p>	Приме р 137/ 138

		$m/z = 468.2 \quad [M+H]^+$ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha\text{V}\beta\text{6}$ человека IC50 (нМ) = 37
--	--	---

Примеры 143 и 144.

Пример 143. Первый элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 144. Второй элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты



Пример 143: первый элюируемый энантиомер

Пример 144: второй элюируемый энантиомер

4-Бромтиазол-2-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанол (143A).

К перемешиваемому раствору 4-бромтиазола (50,0 мг, 0,305 ммоль) в THF (2 мл) в атмосфере азота добавляли н-бутиллитий (2,5 молярный раствор в гексане) (0,183 мл, 0,457 ммоль) при -78°C . Полученный бледно-желтый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли 2-метоксипиримидин-5-карбальдегид (37,9 мг, 0,274 ммоль) в 0,5 мл THF и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (2 мл) и разбавляли этилацетатом (5 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4 г SiO_2 колонка Rediser®, элюирование 72% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 143A (30 мг, 32%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 0,84 мин; $m/z = 304.0 \quad [M+H]^+$ AQUITY UPLC VEN C18 (3,0×50 мм), колонка 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 mM ацетат аммония в 95% вода/5% ACN; подвижная фаза В: 5 mM ацетат аммония в 5% вода/95% ACN; время градиента 1,7 мин: от 20% В до 90% В в течение 1,7 мин. Скорость потока 0,7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.63 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.03 (s, 3H).

4-Бромтиазол-2-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанол (143B).

К перемешиваемому раствору (4-бромтиазол-2-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанола 143A

(200 мг, 0,662 ммоль) в DCM (6 мл) в атмосфере азота добавляли периодинан Десса-Мартина (562 мг, 1,324 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 32% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 143B (120 мг, 60%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,32 мин; m/z = 299.9 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9.65 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

Этил (Е)-3-(4-бромтиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилат (143С).

К перемешиваемому раствору (4-бромтиазол-2-ил)(2-метоксипиримидин-5-ил)метанона 143B (300 мг, 1,000 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота добавляли (карбетоксиметил)трифенилфосфоран (418 мг, 1,199 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 33% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 143С (260 мг, 70%, смесь цис и транс изомеров) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,47 и 2,68 мин; m/z = 372.0 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил (Е)-3-(4-((Е)-4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилат (143D).

К перемешиваемому раствору этил (Е)-3-(4-бромтиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилата 143С (30 мг, 0,081 ммоль) в ACN (4 мл) в атмосфере азота добавляли 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридин (14,9 мг, 0,081 ммоль), три-о-толилфосфин (3,70 мг, 0,012 ммоль), ацетат палладия(II) (1,81 мг, 0,0081 ммоль) и ТЕА (0,028 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь дегазировали аргоном и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали EtOAc (5 мл) и объединенный фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 3% MeOH в CHCl₃) с получением титульного соединения 143D (30 мг, 80%) в виде коричневого масла. Время удерживания LC-MS = 2,3 и 2,5 мин; m/z = 474.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропаноат (143E).

К перемешиваемому раствору этил (Е)-3-(4-((Е)-4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилата 143D (50 мг, 0,106 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли оксид платины(IV) (2 мг, 8,81 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали водородом и перемешивали под давлением водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite, промывали целит EtOH (5 мл) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением титульного неочищенного продукта 143E (150 мг, 57%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,28 мин; m/z = 482.3 [M+H]⁺ AQUITY UPLC BEH C18 (3,0×50 мм), колонка 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 mM ацетат аммония в 95% вода/5% ACN; подвижная фаза В: 5 mM ацетат аммония в 5% вода/95% ACN; время градиента 1,7 мин, от 20 до 90% В в течение 1,7 мин; скорость потока 0,7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 143. Первый элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 144. Второй элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропаноата 143E (80 мг, 0,166 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (7,96 мг, 0,332 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли лимонную кислоту (63,8 мг, 0,332 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (колонка YMC Trait (внутренний диаметр 150 мм×20 мм), 5 мкм). Подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc в воде; подвижная фаза В: ACN:MeOH (1:1). Скорость потока: 18,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/20, 02/30, 15/50, 15,5/100) с получением чистого соединения в виде рацемической смеси. Отдельные энантиомеры разделяли хиральной препаративной SFC

(Chiralpak AD-H (250×21) мм, колонка 5 мкм; % CO₂: 50%; % Соразтворителя: 50% (0,2% DEA в IPA); общий поток: 70 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 240 нм) с получением первого элюируемого изомера Пример 143 (время удерживания: 4,2 мин, 7 мг, 8,8%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,46 мин; m/z = 454.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.42 (d, J=7.20 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, J=7.20 Гц, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (t, J=5.60 Гц, 2H), 3.17 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 3H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 88.

При дальнейшем элюировании той же колонки получали второй изомер, пример 144 (время удерживания: 6,5 мин, 7 мг, 8,8%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,46 мин; m/z = 454.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

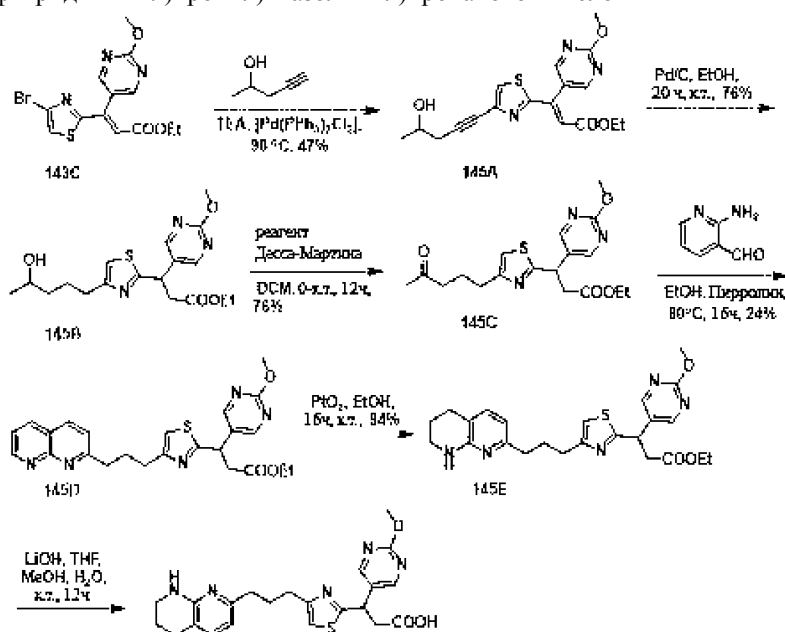
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.42 (d, J=7.20 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, J=7.20 Гц, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (t, J=5.60 Гц, 2H), 3.17 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 1.92-1.96 (m, 3H), 1.70-1.78 (m, 1H), 1.51-1.59 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 7,0.

Примеры 145 и 146

Пример 145. Первый элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 146. Второй элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты



Пример 145: первый элюируемый энантиомер

Пример 146: второй элюируемый энантиомер

Этил (E)-3-(4-(4-гидроксипент-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилат (145A).

К перемешиваемому раствору этил (E)-3-(4-бромтиазол-2-ил)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)акрилата 143C (100 мг, 0,282 ммоль) и пент-4-ин-2-ола (23,75 мг, 0,282 ммоль) в ТЕА (6 мл) в атмосфере азота добавляли йодид меди(I) (2,69 мг, 0,014 ммоль), а затем дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (9,9 мг, 0,014 ммоль). Затем реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 2 мин и затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали через Celite, Celite промывали EtOAc (5 мл) и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного масла коричневого цвета. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 69% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 145A (90 мг, 47%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,82 и 1,96 мин; m/z = 375.0 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока

1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил-3-(4-(4-гидроксипентил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноат (145B).

К дегазированному раствору этил (Е)-3-(4-(4-гидроксипент-1-ин-1-ил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)акрилата 145A (120 мг, 0,321 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (20 мг, 0,188 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали под давлением водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного титульного соединения 145B (120 мг, 76%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,90 мин; $m/z = 380.0 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-оксопентил)тиазол-2-ил)пропаноат (145C).

К раствору этил 3-(4-(4-гидроксипентил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноата 145B (120 мг, 0,316 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (268 мг, 0,632 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (20 мл), промывали 20% раствором бикарбоната натрия (20 мл), рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением белого неочищенного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 41% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 145C (100 мг, 76%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,44 мин; $m/z = 378.2 [M+H]^+$ LUNA 3,0 C18, (4×20) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде. Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN; от 20% В до 98% В в течение 2,7 мин, затем удерживание 0,3 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноат (145D).

К перемешиваемому раствору этил 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(4-оксопентил)тиазол-2-ил)пропаноата 145C (130 мг, 0,344 ммоль) и 2-аминоникотинальдегида (50,6 мг, 0,414 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли пирролидин (0,029 мл, 0,345 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 100% EtOAc с получением титульного соединения 145D (75 мг, 42%) в виде бледно-желтой жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,11 мин; $m/z = 464.2 [M+H]^+$ LUNA 3,0 C18, (4×20) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде. Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN; от 20% В до 98% В в течение 2,7 мин, затем удерживание 0,3 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-тиазол-2-ил)пропаноат (145E).

К перемешиваемому раствору этил 3-(4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)пропаноата 145D (180 мг, 0,388 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли оксид платины(IV) (2 мг, 8,81 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали водородом и перемешивали под давлением водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite, Celite промывали EtOH (5 мл) и объединенный фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением титульного неочищенного продукта 145E (150 мг, 94%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,11 мин; $m/z = 468.3 [M+H]^+$ AQUITYUPLC VEN C18 (3,0×50 мм), колонка 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 mM ацетат аммония в 95% вода/5% ACN; подвижная фаза В: 5 mM ацетат аммония в 5% вода/95% ACN; время градиента 1,7 мин; от 20 до 90% В в течение 1,7 мин; скорость потока 0,7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 145. Первый элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 146. Второй элюируемый энантиомер 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропаноата 145E (100 мг, 0,214 ммоль) в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (10 мг, 0,428 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли лимонную кислоту (82 мг, 0,428 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire OBD (250×30 мм ID) 5 мкм. Подвижная фаза А: 10 mM NH₄OAc в воде; подвижная фаза В: ACN:MeOH (1:1); скорость потока: 18 мл/мин; время (мин)/%В: 0/20, 02/20, 15/60, 15,5/100) с получением титульного соединения в виде рацемата. Отдельные энантиомеры разделяли хиральной SFC (Chiralpak AD-H (250×21) мм, колонка 5 мкм; % CO₂: 50%; сорастворитель: 45% (0,2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1)); общий поток: 70 г/мин;

обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 245 нм) с получением примера 145 (время удерживания 4,5 мин, 24 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,24 мин; $m/z = 440.2 [M+H]^+$ (KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

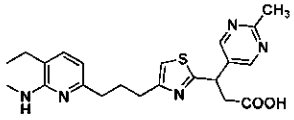
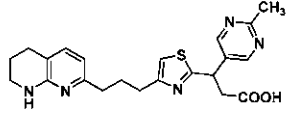
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.42 (d, $J=7.20$ Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.20$ Гц, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (t, $J=5.60$ Гц, 2H), 3.17 (dd, $J=14.6, 11.0$ Гц, 1H), 2.91 (dd, $J=14.6, 11.8$ Гц, 1H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 2H).

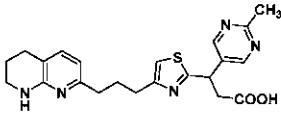
$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ человека IC_{50} (нМ) = 4,5.

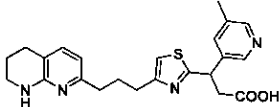
Второй элюируемый энантиомер, пример 146 (время удерживания 8,5 мин, 22 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,24 мин; $m/z = 440.2 [M+H]^+$ (KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

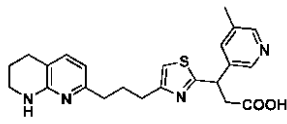
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.61 (s, 2H), 7.42 (d, $J=7.20$ Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.20$ Гц, 1H), 4.80-4.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.45 (t, $J=5.60$ Гц, 2H), 3.17 (dd, $J=14.6, 11.0$ Гц, 1H), 2.91 (dd, $J=14.6, 11.8$ Гц, 1H), 2.76-2.84 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.12-2.14 (m, 1H), 2.02-2.26 (m, 1H), 1.92-1.96 (m, 2H).

$\alpha\text{v}\beta\text{6}$ человека IC_{50} (нМ) = 140.

Пример	Структура	Условия преп-НPLC/ SFC, данные ¹ H ЯМР и LC-MS	Способ
147	 <p data-bbox="459 728 754 965">3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)гиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p data-bbox="770 280 1121 1290">Преп-НPLC: Время удерживания: 9.6 мин Sunfire C18 (250 x 30)мм; 5 микрон; Подвижная Фаза А: 10мМ NH₄OAc в воде; Подвижная Фаза В: ACN: MeOH (1:1). Скорость потока: 17.0 мл/мин; время (мин)/%В: 0/20, 25/100. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.74 (s, 2H), 7.42 (d, J = 3.20 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.87 - 4.91 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.17 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=14.0, 11.0 Гц, 1H), 2.76 - 2.87 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.98 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 0.98 мин; m/z = 424.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Подвижная Фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 1.9</p>	Пример 145/ 146
148		<p data-bbox="770 1310 1121 1476">Хиральная SFC: Время удерживания: 2.81 мин (Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5 микрон; % CO₂: 50%; % Соразтворитель: 45% (0.2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1));</p>	Пример 145/ 146

	<p>3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 245 нМ). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.74 (s, 2H), 7.42 (d, J = 3.20 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.20 Гц, 1H), 4.87 - 4.91 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.17 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=14.0, 11.0 Гц, 1H), 2.76 - 2.87 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.98 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 0.98 мин; m/z = 424.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Подвижная Фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 6.0</p>	
149	 <p>3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: Время удерживания: 4.59 мин (Chiralpak AD-H (250 X 21) мм; 5 микрон; % CO₂: 50%; % Соразтворитель: 45% (0.2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1); Общий Поток: 70г/мин; Обратное Давление: 100бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 245 нМ). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.74 (s, 2H), 7.42 (d, J = 3.20 Гц, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (d, J = 7.20 Гц,</p>	Пример 145/ 146

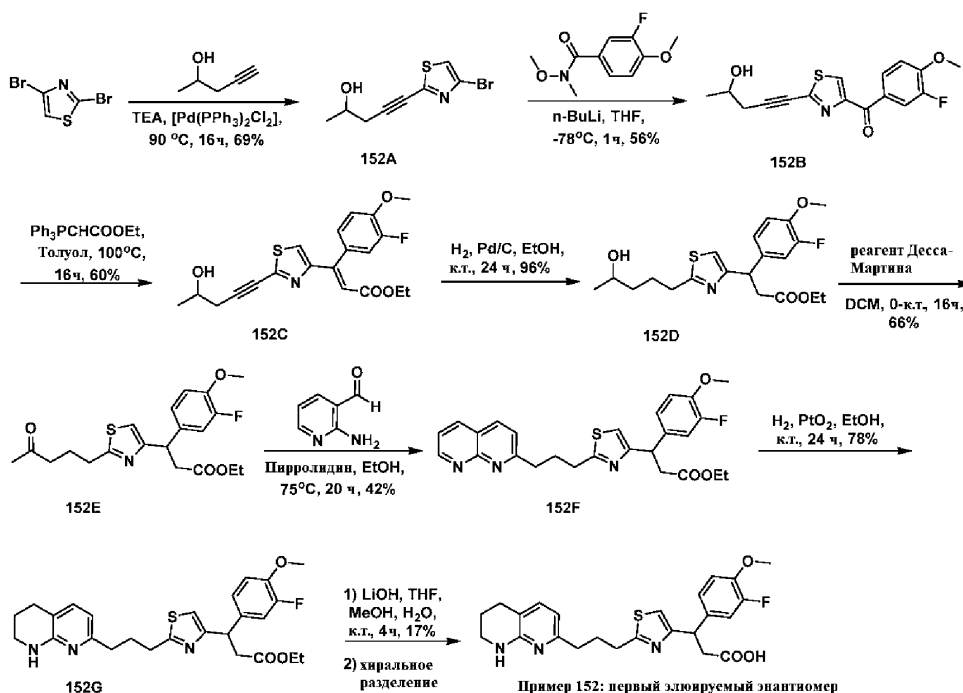
		<p>1H), 4.87 - 4.91 (m, 1H), 3.45 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.17 (dd, J=14.6, 11.0 Гц, 1H), 2.91 (dd, J=14.0, 11.0 Гц, 1H), 2.76 - 2.87 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.90 - 1.98 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 0.98 мин; m/z = 424.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Подвижная Фаза А: 10 мМ НСО₂Н₄ в 98% Вода/ 2% АСN; Подвижная Фаза В: 10 мМ НСО₂Н₄ в 2% Вода/ 98% АСN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 7.2</p>	
150	 <p>3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: Время удерживания: 4.54 мин, Lux Cellulose C4 (250 x 21.2) мм; 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.4%DEA в АСN: МеОН (70:30), Поток: 25 мл/мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.53 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 3.49 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.24 (dd, J=14.81, 10.79 Гц, 1H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 2.83 (t, J=5.20 Гц, 2H), 2.75 - 2.83(m, 1H), 2.49 - 2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11 - 2.24 (m, 1H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.99 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.14 мин; m/z = 423.2 [M+H]⁺ Колонка- KINETIX</p>	Пример 145/ 146

		ХВ-С18, (3 X 75) мм; 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 мМ НСО ₂ НН ₄ в 98% Вода/ 2% АСN; Подвижная Фаза В: 10 мМ НСО ₂ НН ₄ в 2% Вода/ 98% АСN; от 50% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 87	
151	 <p>3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: Время удерживания: 5.79 мин, Lux Cellulose C4 (250 x 21.2) мм; 5 микрон; Подвижная Фаза: 0.4%DEA в АСN: МеОН (70:30), Поток: 25 мл/мин ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.53 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.85 - 4.95 (m, 1H), 3.49 (t, J = 5.60 Гц, 2H), 3.24 (dd, J=14.81, 10.79 Гц, 1H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 2.83 (t, J=5.20 Гц, 2H), 2.75 - 2.83(m, 1H), 2.49 - 2.67 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.11 - 2.24 (m, 1H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 1.90 - 1.99 (m, 2H). LC-MS Время удерживания = 1.15 мин; m/z = 423.2 [M+H]⁺ Колонка- KINETIX ХВ-С18, (3 X 75) мм, 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 мМ НСО₂НН₄ в 98% Вода/ 2% АСN; Подвижная Фаза В: 10 мМ НСО₂НН₄ в 2% Вода/ 98% АСN; от 50% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание</p>	Пример 145/ 146
		0.4 мин при 20% В со скоростью потока 1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 2.6.	

Примеры 152 и 153.

Пример 152. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропановой кислоты.

Пример 153. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропановой кислоты



Пример 152: первый элюируемый энантиомер
Пример 153: второй элюируемый энантиомер

5-(4-Бромтиазол-2-ил)пент-4-ин-2-ол (152A).

К раствору 2,4-дибромтиазола (500 мг, 2,058 ммоль) и пент-4-ин-2-ола (208 мг, 2,47 ммоль) в ТЕА (5 мл) добавляли йодид меди(I) (19,6 мг, 103,0 ммоль), а затем дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (72,2 мг, 103 ммоль) в атмосфере азота.

Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 2 мин и затем перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 52% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 152A (350 мг, 69%) в виде бледно-коричневого масла. Время удерживания LC-MS = 1,23 мин; m/z = 248.0 [M+H]⁺ LUNA 3,0 C18, (4×20) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде. Подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN; от 20% В до 98% В в течение 2,7 мин, затем удерживание 0,3 мин при 20% В со скоростью потока 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.26 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.34 (d, J=6.00 Гц, 3H).

(3-Фтор-4-метоксифенил)(2-(4-гидроксипент-1-ин-1-ил)тиазол-4-ил)метанол (152B).

К перемешиваемому раствору 5-(4-бромтиазол-2-ил)пент-4-ин-2-ола 152A (300 мг, 1,219 ммоль) в THF (8 мл) в атмосфере азота добавляли n-BuLi (0,731 мл, 2,5 молярный раствор в гексане, 1,82 ммоль) при -78°C и полученный темно-коричневый раствор перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Добавляли 3-фтор-N,4-диметокси-N-метилбензамид (234 мг, 1,097 ммоль) в 3,0 мл THF и реакционную смесь продолжали перемешивать при той же температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 66% EtOAc в n-гексанах) с получением титульного соединения 152B (220 мг, 56%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 2,42 мин; m/z = 351.0 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.6 (t, J=8.4 Гц, 1H), 4.14 (q, J=6.00 Гц, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.35 (dd, J=4.00 Гц, 3H).

Этил (E)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(4-гидроксипент-1-ин-1-ил)тиазол-4-ил)акрилат (152C).

К перемешиваемому раствору (3-фтор-4-метоксифенил)(2-(4-гидроксипент-1-ин-1-ил)тиазол-4-ил)метанона (200 мг, 0,626 ммоль) 152B в толуоле (10 мл) в атмосфере азота добавляли (карбетоксиметил)трифенилфосфоран (262 мг, 0,752 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 67% EtOAc в n-гексанах) с получением титульного соединения 152C (330 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,86 мин (m/z = 390.2 [M+H]⁺ AQUITY UPLC

ВЕН C18 (3,0×50) мм, колонка 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 мМ ацетат аммония в 95% вода/5% АСN; подвижная фаза В: 5 мМ ацетат аммония в 5% вода/95% АСN; время градиента 1,7 мин от 20% В до 90% В в течение 1,7 мин. Скорость потока 0,7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(4-гидроксипентил)тиазол-4-ил)пропаноат (152D).

К дегазированному раствору этил (Е)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(4-гидроксипент-1-ин-1-ил)тиазол-4-ил)акрилата 152С (200 мг, 0,506 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (20 мг, 0,303 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при давлении водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного титульного соединения 152D (180 мг, 96%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 2,1 мин; $m/z = 396.2 [M+H]^+$ LUNA 3,0 C18, (4×20) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде. Подвижная фаза В: 0,1% TFA в АСN; от 20% В до 98% В в течение 2,7 мин, затем удерживание 0,3 мин при 20% В со скоростью потока 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(4-оксопентил)тиазол-4-ил)пропаноат (152E).

К раствору этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(4-гидроксипентил)тиазол-4-ил)пропаноата 152D (180 мг, 0,458 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли периодин Десса-Мартина (324 мг, 0,916 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (20 мл), промывали 20% раствором бикарбоната натрия (20 мл), рассолом (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением белого неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 91% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 152E (100 мг, 66%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,24 мин; $m/z = 394.3 [M+H]^+$ AQUITY UPLC ВЕН C18 (3,0×50) мм; колонка 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 мМ ацетат аммония в 95% вода/5% АСN; подвижная фаза В: 5 мМ ацетат аммония в 5% вода/95% АСN; время градиента 1,7 мин. От 20% В до 90% В в течение 1,7 мин. Скорость потока 0,7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(2-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (152F).

К перемешиваемому раствору этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(4-оксопентил)тиазол-4-ил)пропаноата 152E (100 мг, 0,254 ммоль) и 2-аминоникотинальдегида (37,6 мг, 0,303 ммоль) в этаноле (5 мл) в атмосфере азота добавляли пирролидин (0,03 мл, 0,504 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного коричневого масла. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюировали 10% MeOH в хлороформе с получением титульного соединения 152F (75 мг, 42%) в виде бледно-желтой жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,24 мин; $m/z = 480.4 [M+H]^+$ AQUITY UPLC ВЕН C18 (3,0×50 мм), колонка 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5 мМ ацетат аммония в 95% вода/5% АСN; подвижная фаза В: 5 мМ ацетат аммония в 5% вода/95% АСN; время градиента 1,7 мин. От 20% В до 90% В в течение 1,7 мин. Скорость потока 0,7 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропаноат (152G).

К перемешиваемому раствору этил 3-(2-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 152F (75 мг, 0,154 ммоль) в этаноле (8 мл) добавляли оксид платины(IV) (2 мг, 6,61 мкмоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь дегазировали газообразным водородом и перемешивали под давлением водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, промывали EtOH (5 мл), фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением титульного неочищенного продукта 152G (40 мг, 78%) в виде бледно-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,31 мин; $m/z = 484.2 [M+H]^+$ LUNA 3,0 C18, (4×20) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде. Подвижная фаза В: 0,1% TFA в АСN; от 20% В до 98% В в течение 2,7 мин, затем удерживание 0,3 мин при 20% В со скоростью потока 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 152. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропановой кислоты.

Пример 153. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропаноата (40,0 мг, 0,083 ммоль) 152G в THF (1 мл), MeOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляли LiOH·H₂O (3,96 мг, 0,165 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем добавляли лимонную кислоту (32 мг, 0,165 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной HPLC (Sunfire OBD (250×30) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ NH₄OAc в воде; подвижная фаза В: АСN:MeOH (1:1); скорость потока: 17,0 мл/мин; время (мин)/% В: 0/20, 02/20, 15/60, 15,5/100) с получе-

нием чистого рацемата. Отдельные энантимеры разделяли хиральной SFC (Chiralpak IG (250×4,6) мм, колонка 5 мкм; % CO₂: 50%; % Соразтворитель: 50% (0,2% NH₄OH в MeOH и ACN (1:1); общий поток: 4 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 245 нм). Первый элюируемый энантиомер, пример 152 (время удерживания 8,4 мин, 3 мг, 7%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,92 мин; m/z = 456.2 [M+H]⁺, (KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN, от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,0 мл/мин, детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7.21 (dd, J=1.60, 12.00 Гц, 1H), 7.09-7.11 (m, 3H), 7.02 (dd, J=7.20, Гц, 1H), 6.27 (bs, 1H), 6.26 (dd, J=7.20, Гц, 1H), 4.68 (t, J=7.60 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (t, J=7.20 Гц, 2H), 3.18 (dd, J=7.60, Гц, 1H), 2.89 (dd, J=8.00, 16.00 Гц, 1H), 2.89 (dd, J=8.00, 16.00 Гц, 1H), 2.59-2.69 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 2H). α_vβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 180.

Второй элюируемый энантиомер, пример 153 (время удерживания 11,0 мин, 4 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,98 мин; m/z = 456.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,0 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 7.21 (dd, J=1.60, 12.00 Гц, 1H), 7.09-7.11 (m, 3H), 7.02 (dd, J=7.20, Гц, 1H), 6.27 (bs, 1H), 6.26 (dd, J=7.20, Гц, 1H), 4.68 (t, J=7.60 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.23 (t, J=7.20 Гц, 2H), 3.18 (dd, J=7.60, Гц, 1H), 2.89 (dd, J=8.00, 16.00 Гц, 1H), 2.89 (dd, J=8.00, 16.00 Гц, 1H), 2.59-2.69 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.73-1.76 (m, 2H). α_vβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 54.

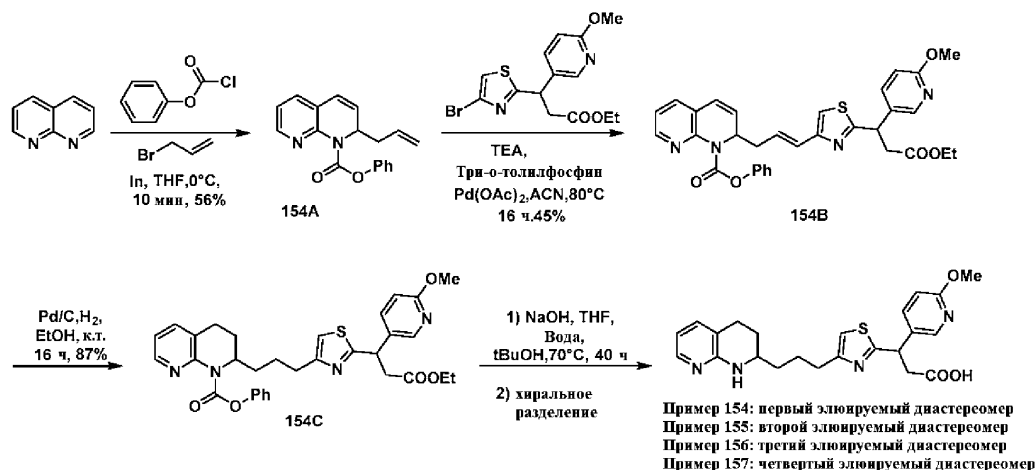
Примеры 154-157.

Пример 154. Первый элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 155. Второй элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 156. Второй элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 157. Второй элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты



Фенил-2-аллил-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (154A).

К охлажденному раствору 1,8-нафтиридина (1 г, 7,68 ммоль) в THF (35 мл) добавляли фенилхлорформиат (1,060 мл, 8,45 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Бромид аллилиндия (свежеприготовленный путем добавления по каплям бромпроп-1-ена (1,992 мл, 23,05 ммоль) к суспензии индия (1,764 г, 15,37 ммоль) в DMF (10 мл) при к.т. и перемешивании в течение 20 мин) добавляли при 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2×50 мл), рассолом (50 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 20% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 154A (1,25 г, 56%) в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,85 мин; m/z = 293.2 [M+H]⁺. Колонка: KINETIX XB-C18, (3× 75) мм; Колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8.29 (dd, J=4.77, 1.76 Гц, 1H), 7.67 (dd, J=7.53, 2.01 Гц, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 6.69 (d, J=9.54 Гц, 1H), 6.28 (dd, J=9.54, 6.02 Гц, 1H), 5.67-5.80 (m, 1H), 5.09 (dd, J=6.00, 13.20 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.99 (d, J=5.02 Гц, 1H), 2.28-2.37 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H).

Фенил (E)-2-(3-(2-(3-этокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)аллил)-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (154B).

К дегазированному раствору фенил-2-аллил-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата 154A (331 мг, 1,131 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли этил 3-(4-бромтиазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат (350 мг, 0,943 ммоль), TEA (0,263 мл, 1,886 ммоль), три-о-толилфосфин (28,7 мг, 0,094 ммоль) и ацетат палладия(II) (21,17 мг, 0,094 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 40% этилацетатом в n-гексанах) с получением титульного соединения 154B (250 мг, 45%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,54 мин; m/z = 583.2 [M+H]⁺. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

Фенил 2-(3-(2-(3-этокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (154C).

К дегазированному раствору фенил (E)-2-(3-(2-(3-этокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)аллил)-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата 154B (250 мг, 0,429 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (50 мг, 0,047 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водородной камеры при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения (220 мг, 87%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Неочищенный продукт 154C переносили на следующую стадию без дальнейшей очистки. Время удерживания LC-MS = 1,90 мин; m/z = 587.2 [M+H]⁺. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 154. Первый элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 155. Второй элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 156. Второй элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 157. Второй элюируемый диастереомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

К раствору фенил 2-(3-(2-(3-этокси-1-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата 154C (220 мг, 0,375 ммоль) в THF (4 мл) и трет-BuOH (4 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (75 мг, 1,875 ммоль) в воде (2 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 40 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (216 мг, 1,125 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и брали для очистки как таковую. Неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (SUNFIRE C18 (150×19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония (рН 4,5); подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 15 мл/мин; время (мин)/% В: 0/20, 25/60) с получением рацемата титульного соединения (70 мг). Индивидуальные диастереомеры 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты отделяли хиральной SFC (Luxcellulose-2 (250×30) мм; 5 мкм; 50% CO₂ и 50% 0,2% NH₄OH в MeOH + ACN (1:1) в качестве соразтворителя; общий поток: 80 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 245 нм). Первый элюируемый диастереомер, Пример 154 (время удерживания 15,2 мин, 7 мг, 4%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,68 мин; m/z = 439.2 [M+H]⁺. Колонка KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.15 (d, J=2.01 Гц, 1H) 7.71 (dd, J=8.53, 2.51 Гц, 1H), 7.67 (d, J=6.02 Гц, 1H), 7.53 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.53 Гц, 1H), 6.64 (t, J=6.53 Гц, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.54-3.63 (m, 1H), 3.13-3.25 (m, 1H), 2.88 (dd, J=13.30, 4.77 Гц, 1H), 2.76-2.85 (m, 4H), 1.88-2.05 (m, 3H), 1.45-1.70 (m, 3H).

α,β 6 человека IC_{50} (нМ) = 210.

Второй элюируемый диастереомер, пример 155 (время удерживания 17,2 мин, 6 мг, 3,6%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,69 мин; m/z = 439.2 $[M+H]^+$. Колонка KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.12 (d, $J=2.01$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=6.53$ Гц, 1H), 7.64 (dd, $J=8.53, 2.01$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=7.53$ Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d, $J=9.04$ Гц, 1H), 6.67 (t, $J=6.53$ Гц, 1H), 4.82 (dd, $J=10.29, 5.27$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 5H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 1H), 1.56-1.74 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 1H).

α,β 6 человека IC_{50} (нМ) = 8,1.

Третий элюируемый диастереомер, пример 156 (время удерживания 19,3 мин, 6 мг, 3,6%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества, время удерживания LC-MS = 1,37 мин; m/z = 439.2 $[M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.12 (d, $J=2.01$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=6.02$ Гц, 1H), 7.65 (dd, $J=8.53, 2.51$ Гц, 1H), 7.50 (d, $J=7.03$ Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (d, $J=8.53$ Гц, 1H), 6.65 (t, $J=6.53$ Гц, 1H), 4.83 (dd, $J=9.79, 5.27$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 2.68-2.95 (m, 5H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 2H), 1.41-1.55 (m, 1H).

α,β 6 человека IC_{50} (нМ) = 260.

Четвертый элюируемый диастереоизомер, пример 157 (время удерживания 23,1 мин, 6 мг, 3,6%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,37 мин; m/z = 439.2 $[M+H]^+$. Колонка KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.15 (d, $J=2.01$ Гц, 1H), 7.71 (dd, $J=8.53, 2.51$ Гц, 1H), 7.66 (d, $J=6.53$ Гц, 1H), 7.54 (d, $J=7.03$ Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.80 (d, $J=9.04$ Гц, 1H), 6.67 (t, $J=6.53$ Гц, 1H), 4.85 (dd, $J=13.20, 5.20$ Гц, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=13.80, 5.27$ Гц, 1H), 2.77-2.85 (m, 4H), 1.89-2.05 (m, 3H), 1.46-1.70 (m, 3H). α,β 6 человека IC_{50} (нМ) = 27.

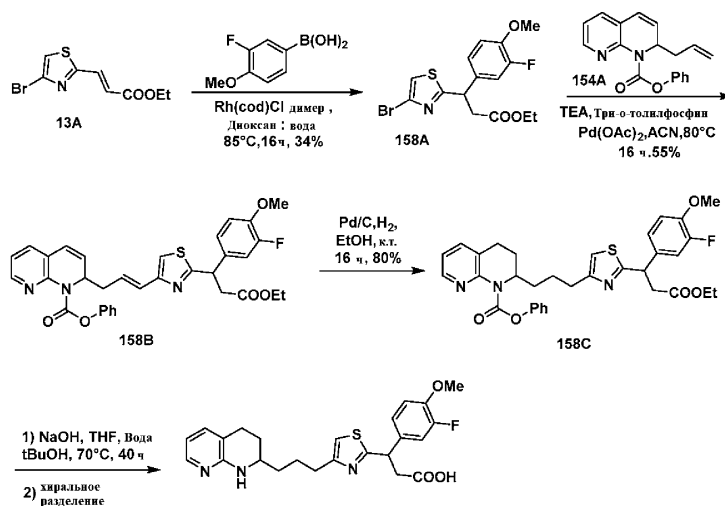
Примеры 158-161.

Пример 158. Первый элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 159. Второй элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 160. Третий элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 161. Четвертый элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты



Пример 158: первый элюируемый диастереоизомер
 Пример 159: второй элюируемый диастереоизомер
 Пример 160: третий элюируемый диастереоизомер
 Пример 161: четвертый элюируемый диастереоизомер

Этил-3-(4-бромтиазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (158A).

Этил (E)-3-(4-бромтиазол-2-ил)акрилат 13A (1 г, 3,82 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) и воде (5 мл) продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,094 г, 0,191 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (0,973 г, 5,72 ммоль) и ТЕА (1,064 мл, 7,63 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 25% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 158A. (500 мг, 34%) в виде бледно-коричневого масла. Время удерживания LC-MS = 3,25 мин; m/z = 388.0 [M+2H]⁺ (KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.06-7.10 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.85-7.03 (m, 1H), 4.74 (t, J=10.00 Гц, 1H), 4.08 (dq, J=9.60, 6.40 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (dd, J=9.60, 20.80 Гц, H), 2.97 (dd, J=10.80, 22.00 Гц, 1H), 1.18 (t, J=9.60 Гц, 3H).

Фенил (E)-2-(3-(2-(3-этокси-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)аллил)-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат 158B.

К дегазированному раствору фенил-2-аллил-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (316 мг, 1,082 ммоль 158A в ацетонитриле (10 мл) добавляли этил 3-(4-бромтиазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (350 мг, 0,901 ммоль), ТЕА (0,251 мл, 1,803 ммоль), три-о-толилфосфин (27,4 мг, 0,090 ммоль) и ацетат палладия(II) (20,24 мг, 0,090 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 40% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 158B (300 мг, 55%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,73 мин; m/z = 600.2 [M+H]⁺. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

Фенил 2-(3-(2-(3-этокси-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат (158C).

К дегазированному раствору фенил (E)-2-(3-(2-(3-этокси-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)аллил)-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата 158B (300 мг, 0,500 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли палладий на угле (60 мг, 0,056 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водородной камеры в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 158C (250 мг, 80%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,66 мин; m/z = 604.2 [M+H]⁺. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 158. Первый элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 159. Второй элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 160. Третий элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 161. Четвертый элюируемый диастереомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору фенил 2-(3-(2-(3-этокси-1-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-оксопропил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата 158C (250 мг, 0,414 ммоль) в THF (4 мл) и трет-БуОН (4 мл), добавляли раствор гидроксида натрия (83 мг, 2,071 ммоль) в воде (2 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 40 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (239 мг, 1,242 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (SUNFIRE C18 (150×19) мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония (pH 4,5); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 15 мл/мин; время (мин)/% В: 0/10, 10/40, 17/40) с получением титульного соединения в виде диастереомерной смеси (70 мг). Отдельные диастереомеры титульных соединений разделяли с помощью хиральной колонки SFC: Luxcellulose-2 (250×30) мм; 5 мкм; 50% CO₂ и 50% 0,2% NH₄OH в метаноле + ACN

(1:1) в качестве соразтворителя; общий поток: 80 г/мин; Обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 245 нМ. Первый элюируемый диастереомер, пример 158 (время удерживания 15,2 мин, 10 мг, 5%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,09 мин; $m/z = 456.2 [M+H]^+$. Колонка KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нМ.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.68 (d, J=5.02 Гц, 1H), 7.47 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.03-7.14 (m, 4H), 6.64 (t, J=6.40 Гц, 1H), 4.78 (dd, J=9.54, 5.52 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.26 (dd, J=15.81, 10.29 Гц, 1H), 2.69-2.95 (m, 5H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.56-1.71 (m, 2H) 1.43-1.55 (m, 1H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 7,0.

Второй элюируемый диастереомер, пример 159 (время удерживания 17,2 мин, 10 мг, 5%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,06 мин; $m/z = 456.2 [M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нМ.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.66 (br. s., 1H), 7.45 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.63 (br. s., 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.07-3.22 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 4H), 1.85-2.03 (m, 3H), 1.50-1.67 (m, 3H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 370.

Третий элюируемый диастереомер, пример 160 (время удерживания 18,2 мин, 7 мг, 4%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,07 мин; $m/z = 456.2 [M+H]^+$. Колонка KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нМ.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.68 (br. s., 1H), 7.52 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.03-7.10 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.68 (br. s., 1H), 4.78 (dd, J=10.54, 5.02 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 1H), 2.68-2.96 (m, 5H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 2H), 1.43-1.54 (m, 1H). $\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 195.

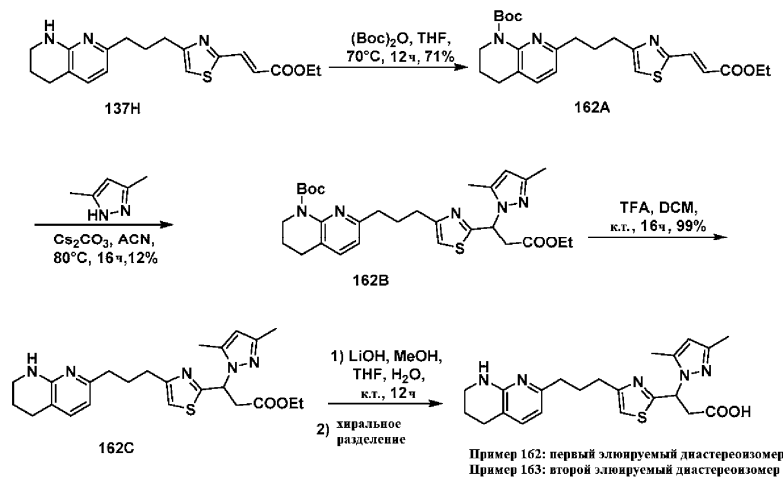
Диастереомер четвертого элюирования Пример 161 (время удерживания 22,3 мин, 7 мг, 4%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 2,05 мин; $m/z = 456.2 [M+H]^+$. Колонка - KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 50% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нМ.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.66 (d, J=6.02 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7.53 Гц, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (t, J=6.40 Гц, 1H), 4.81 (dd, J=11.04, 5.02 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.10-3.19 (m, 1H), 2.76-2.90 (m, 5H), 1.89-2.04 (m, 3H), 1.46-1.69 (m, 3H). $\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 12.

Примеры 162 и 163.

Пример 162. Первый элюируемый энантиомер 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 163. Второй элюируемый энантиомер 3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты



трет-Бутил (Е)-7-(3-(2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат (162А).

К раствору этил (Е)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)акрилата 137Н (300 мг, 0,839 ммоль) в THF (5 мл) добавляли Wos_2O (1,5 мл, 6,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO_2 колонка Redisep®, элюирование 90% этилацетатом в петролейном эфире) с получением титульного соединения 162А (290 мг, 71% в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,2 и 3,4 мин (цис- и транс-смесь); $m/z = 458.2$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин;

Подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

трет-Бутил 7-(3-(2-(1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-этокси-3-оксопропил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилат (162В).

К раствору трет-бутил (Е)-7-(3-(2-(3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата 162А (200 мг, 0,437 ммоль) в ACN добавляли 3,5-диметил-1Н-пиразол (42,0 мг, 0,437 ммоль) и карбонат цезия (285 мг, 0,874 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через Celite. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (SYMMETRY C8 (300×19) мм; 7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: трифторэтанол; скорость потока: 18 мл/мин; время (мин)/% В: 0/50, 27/100) с получением титульного соединения 162В (30 мг, 12%) требуемого соединения в виде грязно-белой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,72 мин; $m/z = 554.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропаноат (162С).

К раствору трет-бутил 7-(3-(2-(1-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-этокси-3-оксопропил)тиазол-4-ил)пропил)-3,4-дигидро-1,8-нафтиридин-1(2Н)-карбоксилата 162В (30 мг, 0,054 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли TFA (0,05 мл, 0,649 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением титульного соединения 162С (24 мг, 99%) в виде бледно-коричневой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,87 мин; $m/z = 454.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 162. Первый элюируемый энантиомер 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 163. Второй элюируемый энантиомер 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты.

К раствору этил 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропаноата 162С (24 мг, 0,055 ммоль) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (6,94 мг, 0,165 ммоль) в воде (0,5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (21,18 мг, 0,110 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (SUNFIRE C18 (150×19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 15 мл/мин). Время (мин)/% В: 0/20, 20/60) с получением титульного соединения (10 мг) в виде рацемической смеси. Индивидуальные энантиомеры 3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты разделяли с помощью хиральной колонки (Lux Cellulose C2 (250×21,2) мм, 5 мкм; подвижная фаза: 0,1% DEA в ACN: Трифторэтанол (70:30); поток: 25 мл/мин). Первый элюируемый энантиомер, пример 162 (время удерживания 5,01 мин, 1,8 мг, 8%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,22 мин; $m/z = 426.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% вода/98% ACN; от 50% В до 100% через 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7.49 (d, $J=7.20$ Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, $J=7.20$ Гц, 1H), 6.06 (dd, $J=9.60, 5.20$ Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.42 (dd, $J=14.40, 9.60$ Гц, 1H), 3.04 (dd, $J=14.20,$

5.60 Гц, 1H), 2.55-2.85 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 71.

Второй элюируемый энантиомер, пример 163 (время удерживания 10,61 мин, 2,2 мг, 9%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,22 мин; m/z = 426.2 [M+H]⁺. Колонка: KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 50 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

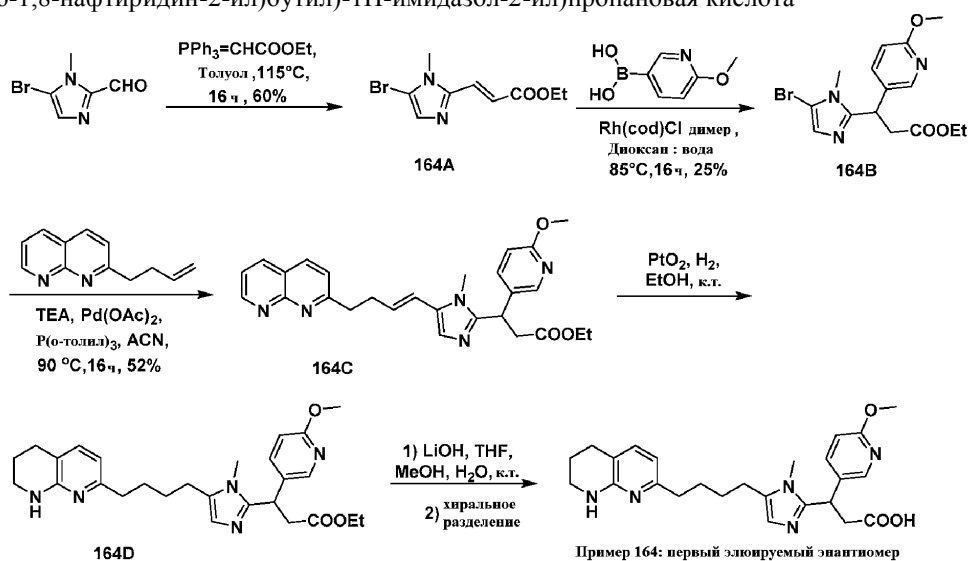
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.49 (d, J=7.20 Гц, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.20 Гц, 1H), 6.06 (dd, J=9.60, 5.20 Гц, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.42 (dd, J=14.40, 9.60 Гц, 1H), 3.04 (dd, J=14.20, 5.60 Гц, 1H), 2.55-2.85 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H).

$\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 220.

Примеры 164 и 165.

Пример 164. Первый элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановая кислота.

Пример 165. Второй элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановая кислота



Этил (E)-3-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)акрилат (164A).

К перемешиваемому раствору 5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида (2,5 г, 13,23 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли (карбетоксиметил)трифенилфосфоран (6,91 г, 19,84 ммоль) в атмосфере азота. Полученный прозрачный раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 30% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 164A (2 г, 60 %) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 (d, J=15.56 Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.60 (d, J=15.56 Гц, 1H), 4.21 (q, J=7.03 Гц, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.03 Гц, 3H).

Этил-3-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат (164B).

К перемешиваемому раствору этил (E)-3-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)акрилата 164A (1 г, 3,86 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли (6-метоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (0,885 г, 5,79 ммоль) и реакционную смесь продували газообразным аргоном в течение 10 мин. Добавляли TEA (1,076 мл, 7,72 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,095 г, 0,193 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (колонка 40 г Redisep® SiO₂, элюирование 25% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 164B (350 мг, 25%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,23 мин; m/z = 370.1 [M+2H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8.05 (d, J=2.51 Гц, 1H), 7.44 (dd, J=8.53, 2.51 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.69 (d, J=8.53 Гц, 1H), 4.50 (dd, J=8.53, 6.53 Гц, 1H), 4.10 (q, J=7.03 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.36

- 3.46 (m, 1H), 2.85 (dd, J=16.56, 6.53 Гц, 1H), 1.20 (t, J=7.03 Гц, 3H).

Этил (E)-3-(5-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат (164C).

К перемешиваемому раствору этил 3-(5-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноата 164B (300 мг, 0,815 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридин (225 мг, 1,22 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин. Добавляли TEA (247 мг, 2,44 ммоль), три-о-толилфосфан (24,80 мг, 0,081 ммоль) и ацетат палладия (18,3 мг, 0,081 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через Celite. Фильтрат разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенный органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 3% метанолом в хлороформе, с получением титульного соединения 164C (200 мг, 52%) в виде бледно-коричневой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,15 мин; m/z = 472.4 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропаноат (164D).

К дегазированному раствору этил (E)-3-(5-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноата 164C (200 мг, 0,424 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли оксид платины(IV) (20 мг, 0,088 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере Водородной камеры в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite, и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 164D (200 мг, 99%) в виде бледно-коричневой жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,17 мин; m/z = 478.7 [M+H]⁺ AQUITY UPLC ВЕН C18 (3,0×50) мм; 1,7 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOCH₃: ACN (95:5) Подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOCH₃: ACN (5:95). Способ: %В: 0 мин - 20%; 1,1 мин - 90%; 1,7 мин - 90%.

Пример 164. Первый элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 165. Второй элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил этил-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропаноата 164D (200 мг, 0,419 ммоль) в THF (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (12,22 мг, 0,291 ммоль) в воде (2 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (241 мг, 1,256 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (Inersil ODS (внутренний диаметр 250 мм×19 мм, 5μ); подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония, pH 4,5; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; время (мин)/% В: 0/10, 7/22, 12,5/22) с получением титульного соединения (50 мг) в виде рацемической смеси. Затем отдельные энантиомеры разделяли хиральной SFC (Chiralpak AD-H (250×21) мм, 5μ; 50% CO₂ и 50% 0,2% NH₄OH в метаноле в качестве соразтворителя); общий поток: 70 г/мин; Обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 220 нм. Первый элюируемый энантиомер, пример 164 (время удерживания 3,40 мин, 17 мг, 9%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,13 мин; m/z = 450.4 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.04 (d, J=2.01 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8.53, 2.51 Гц, 1H), 7.28 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.67-6.78 (m, 2H), 6.39 (d, J=7.53 Гц, 1H), 4.63 (dd, J=9.54, 5.52 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.39 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.19 (dd, J=16.0, 10.4 Гц, 1H), 2.84 (dd, J=16.0, 5.6 Гц, 1H), 2.56-2.76 (m, 4H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.42-1.79 (m, 4H).

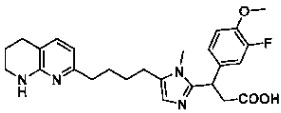
α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 460.

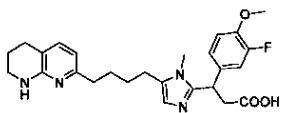
Второй элюируемый энантиомер, пример 165 (время удерживания 6,80 мин, 18 мг, 9%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,13; m/z = 450.4 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.04 (d, J=2.01 Гц, 1H), 7.62 (dd, J=8.53, 2.51 Гц, 1H), 7.28 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.67-6.78 (m, 2H), 6.39 (d, J=7.53 Гц, 1H), 4.63 (dd, J=9.54, 5.52 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52 (s,

3H), 3.39 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.19 (dd, J=16.0, 10.4 Гц, 1H), 2.84 (dd, J=16.0, 5.6 Гц, 1H), 2.56-2.76 (m, 4H), 2.42-2.56 (m, 1H), 2.21-2.39 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 2H), 1.42-1.79 (m, 4H).

$\alpha\beta$ человека IC₅₀ (нМ) = 27.

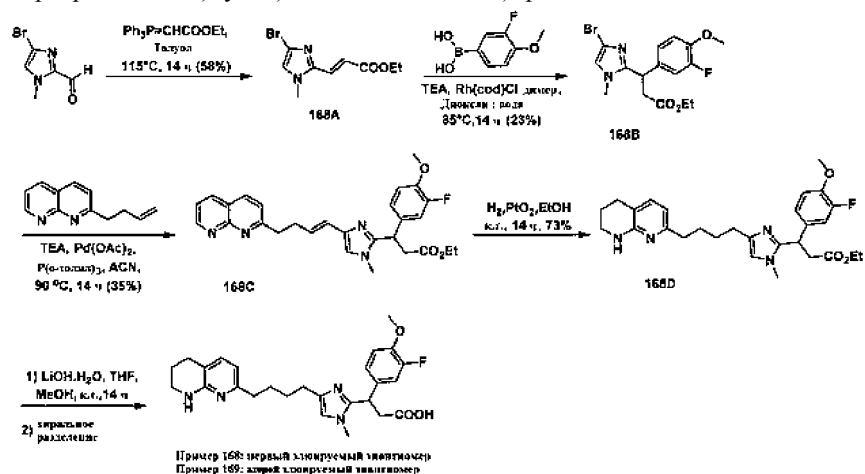
Пример	Структура	Условия преп-HPLC/SFC, LC-MS и ¹ H ЯМР	Способ
166	 <p data-bbox="480 891 762 1120">3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-5-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p data-bbox="786 376 1110 1500">Преп-SFC: Время удерживания 3.40 мин. Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5μ; 50% CO₂ и 50% 0.2% NH₄OH в Метаноле в качестве соразворителя); Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.29 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.96 - 7.06 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.61 (dd, J=10.54, 5.52 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.19 (dd, J=16.0, 10.4 Гц, 1H), 2.84 (dd, J=16.0, 5.6 Гц, 1H), 2.75 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.21 - 2.38 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 1.49 - 1.82 (m, 4H). LC-MS Время удерживания = 1.46 мин; m/z = 467.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha\beta$ человека IC₅₀ (нМ) = 280.</p>	Пример 164/ 165

167	 <p>3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Преп-SFC: Время удерживания 6.80 мин. Chiralpak AD-H (250 X 21) мм, 5μ; 50% CO₂ и 50% 0.2% NH₄OH в Метаноле в качестве соразтворителя); Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 220 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.29 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.96 - 7.06 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.61 (dd, J=10.54, 5.52 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (t, J=5.2 Гц, 2H), 3.19 (dd, J=16.0, 10.4 Гц, 1H), 2.84 (dd, J=16.0, 5.6 Гц, 1H), 2.75 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.64-2.70 (m, 2H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.21 - 2.38 (m, 1H), 1.83 - 1.92 (m, 2H), 1.49 - 1.82 (m, 4H). LC-MS Время удерживания = 1.47 мин; m/z = 467.2 [M+H]⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Воде/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Воде/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 27.</p>	Пример 164/ 165
-----	---	--	-----------------

Примеры 168 и 169.

Пример 168. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 169. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты.



Этил (E)-3-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)акрилат (168A).

К перемешиваемому раствору 4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-карбальдегида (2,4 г, 12,70 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли карбетоксиметилен)трифенилфосфоран (6,64 г, 19,05 ммоль) в атмосфере азота и полученный прозрачный раствор нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 25% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 168A (2,3 г, 58%) в виде бесцветной жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,85 мин; m/z = 261.0 [M+2H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J=15.6 Гц, 1H), 6.51 (d, J=15.6 Гц, 1H), 4.18 (q, J=7.20 Гц, 2H) 3.76 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.20 Гц, 3H).

Этил 3-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (168B).

К перемешиваемому раствору этил (E)-3-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)акрилата 168A (0,700 г, 2,70 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2,5 мл) добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (0,689 г, 4,05 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли TEA (0,753 мл, 5,40 ммоль) и димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,067 г, 0,135 ммоль) и раствор нагревали до 85°C и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой Celite, слой Celite промывали дихлорметаном (4×15 мл) и объединенный фильтрат концентрировали. Затем неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (колонка 40 г Redisep® SiO₂, элюирование 70% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 168B (0,5 г, 23%) в виде вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,40 мин; m/z = 385.0 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил (E)-3-(4-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (168C).

К перемешиваемому раствору этил 3-(4-бром-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 168B (0,5 г, 0,623 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридин (0,344 г, 1,869 ммоль) и реакционную смесь продували аргоном в течение 5 мин. Добавляли TEA (0,261 мл, 1,869 ммоль), три-о-толилфосфин (0,019 г, 0,062 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,014 г, 0,062 ммоль) и раствор нагревали до 90°C и перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой Celite и слой промывали дихлорметаном (4×10 мл). Объединенный фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 90% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 168C (0,14 г, 35%) в виде вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,42 мин; m/z = 489.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропаноат (168D).

К дегазированному раствору этил (E)-3-(4-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-1-метил-1H-имидазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 168C (0,140 г, 0,287 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли оксид платины(IV) (14 мг, 0,062 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водородной камеры в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 168D (110 мг, 73%) в виде вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,69 мин; m/z = 495.2 [M+H]⁺, KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 168. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 169. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(1-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-1H-имидазол-2-ил)пропаноата 168D (0,110 г, 0,222 ммоль) в THF (1 мл) и метанола (1 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (0,037 г, 0,890 ммоль) в воде (1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 14 ч. После завершения реакции добавляли лимонную ки-

слоту (128 мг, 0,667 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC с получением рацемата титульного соединения (90 мг). Индивидуальные энантимеры разделяли хиральной препаративной HPLC. Колонка: Lух-целлюлоза С4 (250×21,2) мм, 5 мкм, Подвижная фаза: АСN:МеОН (1:1), поток: 19 мл/мин, Время (мин)/% В: 0/100, 20/100. Первый элюируемый энантиомер, пример 168 (время удерживания 3,86 мин, 4 мг, 3%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS 1,60 мин; $m/z = 467.2 [M+H]^+$. KINETIX ХВ-С18 (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ НСО₂НН₄ в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ НСО₂НН₄ в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.38 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (d, J=7.53 Гц, 1H), 4.63 (dd, J=10.79, 4.77 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.18 (dd, J=14.81, 11.29 Гц, 1H), 2.83 (dd, J=14.81, 11.29 Гц, 1H), 2.73 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.68-2.54 (m, 4H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 3H).

$\alpha_v\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 91.

Второй элюируемый энантиомер, пример 169 (время удерживания 4,73 мин, 4 мг, 3%) выделяли в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,60 мин; $m/z = 467.2 [M+H]^+$. KINETIX ХВ-С18 (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ НСО₂НН₄ в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ НСО₂НН₄ в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

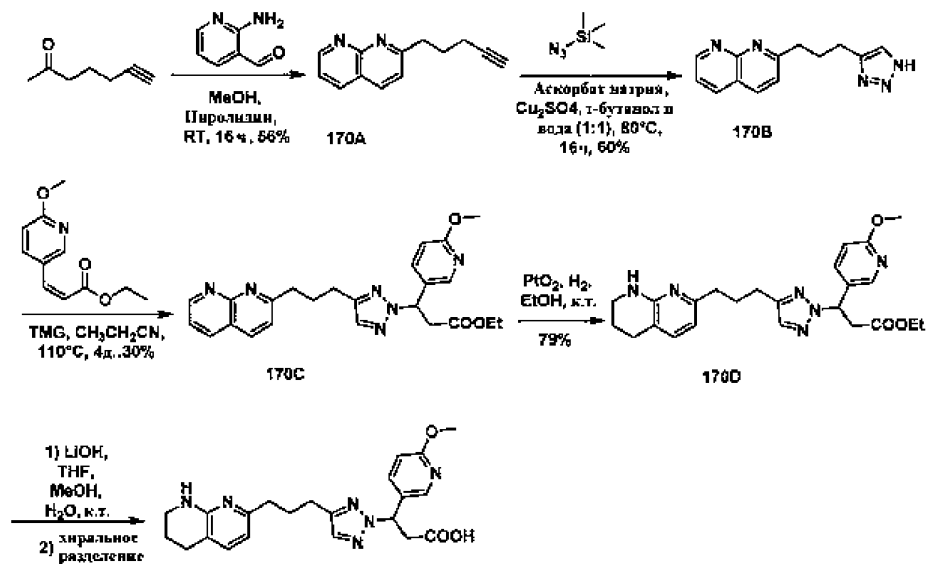
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.38 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (d, J=7.53 Гц, 1H), 4.63 (dd, J=10.79, 4.77 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (t, J=6.0 Гц, 2H), 3.18 (dd, J=14.81, 11.29 Гц, 1H), 2.83 (dd, J=14.81, 11.29 Гц, 1H), 2.73 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.68-2.54 (m, 4H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 3H).

$\alpha_v\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 67.

Примеры 170 и 171.

Пример 170. Первый элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 171. Второй элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановой кислоты



2-(Пент-4-ин-1-ил)-1,8-нафтиридин (170A).

К раствору гепт-6-ин-2-она (1 г, 9,08 ммоль) в МеОН (30 мл) добавляли пирролидин (0,751 мл, 9,08 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 10 мин в атмосфере азота. Добавляли 2-аминоникотинальдегид (1,164 г, 9,53 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 60% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 170A (1 г, 56%) в виде бледной вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,55 мин; $m/z = 197.2 [M+H]^+$. KINETIX ХВ-С18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 мМ НСО₂НН₄ в 98% вода/2% АСN; подвижная фаза В: 10 мМ НСО₂НН₄ в 2% вода/98% АСN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин

при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9.10 (dd, J=4.25, 2.00 Гц, 1H), 8.17 (dd, J=8.01, 2.00 Гц, 1H), 8.12 (d, J=8.51 Гц, 1H), 7.45 (dd, J=8.01, 2.00 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.2 Гц, 1H), 3.16-3.23 (t, J=1.6 Гц, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 2.13-2.23 (m, 2H), 2.00 (t, J=2.63 Гц, 1H).

2-(3-(1H-1,2,3-Триазол-4-ил)пропил)-1,8-нафтиридин (170B).

К перемешиваемому раствору 2-(пент-4-ин-1-ил)-1,8-нафтиридина 170A (600 мг, 3,06 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) и воде (10 мл) добавляли TMSN₃ (0,812 мл, 6,11 ммоль), аскорбат натрия (1211 мг, 6,11 ммоль) и пентагидрат сульфата меди(II) (229 мг, 0,917 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом (50 мл), фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (24 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 8-10% метанолом в хлороформе) с получением титульного соединения 170B (0,47 г, 60%) в виде коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 0, ..., 80 мин; m/z = 240.1 [M+H]⁺. Колонка-Kinetex XB-C18 (75×3 мм-2,6 мкм), Подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: ACN, поток: 1 мл/мин, Градиент В: 0 мин - 20%, 4 мин - 100%, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9.04 (dd, J=4.52, 2.01 Гц, 1H), 8.34-8.47 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.53-7.65 (m, 3H), 3.03 (t, J=7.78 Гц, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.09-2.23 (m, 2H).

Этил 3-(4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноат (170C).

В герметичной пробирке в перемешиваемый раствор 2-(3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)пропил)-1,8-нафтиридина 170B (270 мг, 1,128 ммоль) в пропионитриле (5 мл) добавляли этил (Z)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)акрилат (351 мг, 1,693 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,425 мл, 3,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 3% метанолом в хлороформе) с получением титульного соединения 170C (150 мг, 30%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,23 мин; m/z = 447.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (dd, J=4.40, 1.96 Гц, 1H), 8.42 (dd, J=8.07, 1.96 Гц, 1H), 8.37 (d, J=8.31 Гц, 1H), 8.18 (d, J=2.69 Гц, 1H), 7.67 (dd, J=8.56, 2.69 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (dd, J=8.07, 4.16 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.07 Гц, 1H), 6.80 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.07 (dd, J=10.03, 5.38 Гц, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (dd, J=16.63, 10.03 Гц, 1H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 2H), 2.12 (quin, J=7.76 Гц, 2H), 1.06 (t, J=7.09 Гц, 3H).

Этил 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропаноат (170D).

К дегазированному раствору этил 3-(4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)пропаноата 170C (150 мг, 0,336 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли оксид платины(IV) (15 мг, 0,066 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водородной камеры в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 170D (120 мг, 79%) в виде бледно-коричневой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,60 мин; m/z = 451.4 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 170. Первый элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 171. Второй элюируемый энантиомер 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропаноата 170D (200 мг, 0,444 ммоль) в THF (5 мл), воде (2 мл) и MeOH (5 мл) добавляли LiOH·H₂O (12,22 мг, 0,291 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли лимонную кислоту (171 мг, 0,888 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой препаративной HPLC (Inersil ODS (250×19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония (pH 4,5); подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; время (мин)/% В: 0/10, 7/22, 12,5/22) с получением титульного соединения (80 мг) в виде рацемической смеси. Отдельные энантиомеры разделяли хиральной SFC (Luxcellulose-4 (250×21,5) мм; 5 мкм; 50% CO₂ и 50% 0,2% NH₄OH в метаноле и ACN (1:1) в качестве соразтворителя); общий поток: 70 г/мин; Обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектиро-

вание: УФ при 225 нм. Первый элюируемый энантиомер, пример 170 (время удерживания 7,0 мин, 31 мг, 15%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,19 мин; $m/z = 423.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

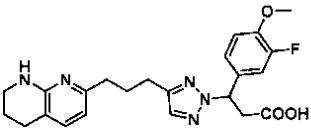
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.16 (d, J=2.51 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=8.78, 2.76 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.03 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8.53 Гц, 1H), 6.45 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.11 (dd, J=9.79, 5.77 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.35 (dd, J=14.92, 10.2 Гц, 1H), 3.02 (dd, J=14.92, 4.16 Гц, 1H), 2.76 (t, J=6.27 Гц, 2H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H).

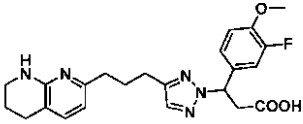
α_vβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 620.

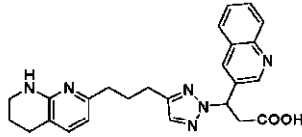
Второй элюируемый энантиомер, пример 171 (время удерживания 8,50 мин, 27 мг, 13%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества, время удерживания LC-MS = 1,19 мин; $m/z = 423.2 [M+H]^+$. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

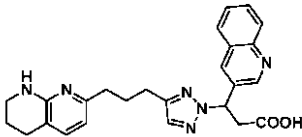
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.16 (d, J=2.51 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=8.78, 2.76 Гц, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.03 Гц, 1H), 6.78 (d, J=8.53 Гц, 1H), 6.45 (d, J=7.03 Гц, 1H), 6.11 (dd, J=9.79, 5.77 Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.35 (dd, J=14.92, 10.2 Гц, 1H), 3.02 (dd, J=14.92, 4.16 Гц, 1H), 2.76 (t, J=6.27 Гц, 2H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 2.55-2.62 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H).

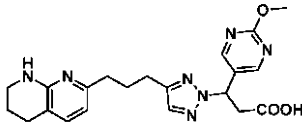
α_vβ6 человека IC₅₀ (нМ) = 27.

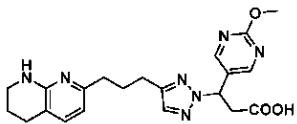
Пример	Структура	Условия преп-НPLC/ SFC, данные ¹ H ЯМР и LC-MS	Способ
172	 <p>3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-</p>	<p>Хиральная SFC: ВУ = 8.37 мин Luxcellulose-4 (250 x 21.5) мм, 5μ; 50% CO₂ и 50% 0.2% NH₄OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразтворителя; Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 225 нм. ¹H</p>	Пример 170/ 171

	<p>триазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.37 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i>=7.2 Гц, 1H), 6.90 - 7.05 (m, 3H), 6.44 (d, <i>J</i>=7.34 Гц, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i>=11.37, 4.28 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (t, <i>J</i>=6.0 Гц, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i>=14.92, 4.16 Гц, 1H), 2.67 (t, <i>J</i>=6.2 Гц, 2H), 2.61 - 2.64 (m, 2H), 2.49 (t, <i>J</i>=7.70 Гц, 2H), 1.75 - 2.01 (m, 4H). LC-MS: ВУ =1.354 мин, m/z = 440.2 [M+H]⁺ KINETIX ХВ-С18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 53</p>	
173	 <p>3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: ВУ = 9.98 мин Luxcellulose-4 (250 x 21.5) мм, 5μ; 50% CO₂ и 50% 0.2% NH₄OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразтворителя; Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 225 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.37 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i>=7.2 Гц, 1H), 6.90 - 7.05 (m, 3H), 6.44 (d, <i>J</i>=7.34 Гц, 1H), 5.94 (dd, <i>J</i>=11.37, 4.28 Гц, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (t, <i>J</i>=6.0 Гц, 2H), 3.25 - 3.31 (m, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i>=14.92, 4.16</p>	<p>Пример 170/ 171</p>

		<p>Гц, 1H), 2.67 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 2.61 - 2.64 (m, 2H), 2.49 (t, $J=7.70$ Гц, 2H), 1.75 - 2.01 (m, 4H). LC-MS: ВУ = 1.354 мин, $m/z = 440.2$ $[M+H]^+$ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO_2NH_4 в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO_2NH_4 в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha\text{V}\beta 6$ человека IC_{50} (нМ) = 3.0</p>	
174	 <p>3-(хинолин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: ВУ = 16 мин, Luxcellulose-4 (250 x 21.5) мм, 5μ; 50% CO_2 и 50% 0.2% NH_4OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразвителя; Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 230 нм. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8.78 (d, $J=2.01$ Гц, 1H), 8.27 (d, $J=2.01$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J=8.03$ Гц, 1H), 7.83 (d, $J=8.03$ Гц, 1H), 7.67 (ddd, $J=8.53$, 7.03, 1.51 Гц, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, $J=7.53$ Гц, 1H), 6.45 (d, $J=7.53$ Гц, 1H), 6.28 (dd, $J=11.04$, 4.52 Гц, 1H), 3.42 (dd, $J=14.8$, 11.2 Гц, 1H), 3.37 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.05 (dd, $J=14.8$, 4.4 Гц, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 2.54 - 2.50 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.84 (m,</p>	Пример 170/ 171

		<p>2H). LC-MS: ВУ =1.359 мин, m/z = 440.2 [M+H]⁺ KINETIX ХВ-С18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 170.</p>	
175	 <p>3-(хинолин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: ВУ = 18.34 мин Luxcellulose-4 (250 x 21.5) мм, 5μ; 50% CO₂ и 50% 0.2% NH₄OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразтворителя; Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 230 нм. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.78 (d, J=2.01 Гц, 1H), 8.27 (d, J=2.01 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8.03 Гц, 1H), 7.83 (d, J=8.03 Гц, 1H), 7.67 (ddd, J=8.53, 7.03, 1.51 Гц, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J=7.53 Гц, 1H), 6.45 (d, J=7.53 Гц, 1H), 6.28 (dd, J=11.04, 4.52 Гц, 1H), 3.42 (dd, J=14.8, 11.2 Гц, 1H), 3.37 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.05 (dd, J=14.8, 4.4 Гц, 1H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 2.54 - 2.50 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.84 (m, 2H). LC-MS: ВУ =1.359 мин, m/z = 440.2 [M+H]⁺ KINETIX ХВ-С18, (3</p>	Пример 170/ 171

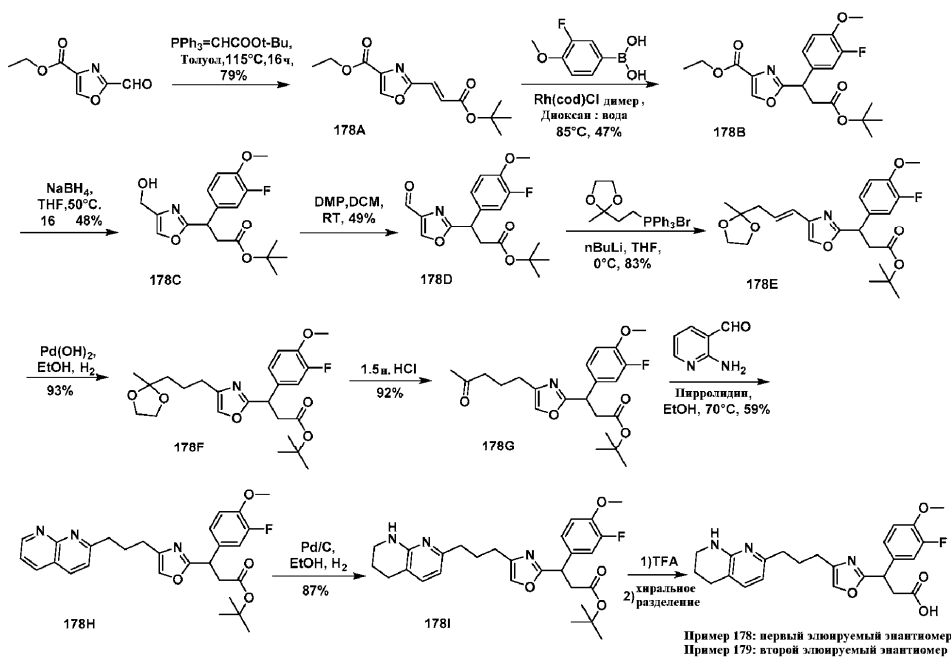
		<p>X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. αVβ6 человека IC50 (нМ) = 4.3</p>	
176	 <p>3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота</p>	<p>Хиральная SFC: ВУ =12.5 мин (Chiralpak IC (250 x 21 мм,5 u); 55% CO₂ и 45% 0.2% NH₄OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразвителя; Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 220. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8.66 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.34 Гц, 1H), 6.58 (d, J=7.34 Гц, 1H), 6.15 (dd, J=10.64, 4.77 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.44 - 3.50 (m, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.01 (dd, J=14.55, 4.77 Гц, 1H), 2.79 (t, J=6.24 Гц, 2H), 2.52 - 2.75 (m, 4H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 2H). LC-MS: ВУ = 1.079 мин, m/z = 424.4 [M+H]⁺ KINETIX ХВ-С18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от</p>	Пример 170/ 171

		20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha V\beta 6$ человека IC50 (нМ) = 43.	
177	 <p>3-(2-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-2H-1,2,3-триазол-2-ил)пропановая кислота</p>	Хиральная SFC: ВУ =13.7 мин (Chiralpak IC (250 x 21 мм,5 u); 55% CO ₂ и 45% 0.2% NH ₄ OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразтворителя; Общий Поток: 70 г/мин; Обратное Давление: 100 бар; Температура: 30°C; Детектирование: УФ при 220. ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ppm 8.66 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =7.34 Гц, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> =7.34 Гц, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> =10.64, 4.77 Гц, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.44 - 3.50 (m, 2H), 3.33 - 3.40 (m, 1H), 3.01 (dd, <i>J</i> =14.55, 4.77 Гц, 1H), 2.79 (t, <i>J</i> =6.24 Гц, 2H), 2.52 - 2.75 (m, 4H), 1.99 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.98 (m, 2H). LC-MS: ВУ = 1.079 мин, <i>m/z</i> = 424.4 [M+H] ⁺ KINETIX XB-C18, (3 X 75) мм, колонка 2.6 микрон; Скорость потока: 1 мл/мин; Подвижная Фаза А: 10 mM HCO ₂ NH ₄ в 98% Вода/ 2% ACN; Подвижная Фаза В: 10 mM HCO ₂ NH ₄ в 2% Вода/ 98% ACN; от 20% В до 100% В в течение 4.6 мин, затем удерживание 0.5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1.5 мл/мин; Детектирование: УФ при 220 нм. $\alpha V\beta 6$ человека IC50 (нМ) = 315.	Пример 170/ 171

Примеры 178 и 179.

Пример 178. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 179. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты



Этил (E)-2-(3-(трет-бутоксн)-3-окснпроп-1-ен-1-ил)оксазол-4-карбокснлат (178A).

К перемешнваемому раствору этнл 2-формнлоксазол-4-карбокснлата (4 г, 23,65 ммоль) в толуоле (100 мл) добавлялн трет-бутил 2-(трнфеннл-15-фосфаннлден)ацетат (13,35 г, 35,5 ммоль) и реакцннну ю смесь нагрывалн до 110°C и перемешнвалн в теченне 16 ч. После завершнннн реакцнн реакцннну ю смесь охладжалн и концентрнровалн под вакуумом. Неочнщенннн продукт очнщалн комбнфлэш-хроматографней (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюнрнванне 45% этнлацетата в петролеинном эфнре) с получннем тнтульного соединннн 178A (5 г, 79%) в внде грязно-белого твердого вещества. Времн удержнваннн LC-MS = 2,77 мнн; m/z = 268.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скоростн потока: 1 мл/мнн; подвнжная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвнжная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в теченне 4,6 мнн, затем удержнванне 0,5 мнн при 20% В со скоростн потока 1-1,5 мл/мнн; детектнрнванне: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8.23 (s, 1H), 7.37 (d, J=16.01 Гц, 1H), 6.77 (d, J=16.01 Гц, 1H), 4.41 (q, J=7.00 Гц, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (t, J=7.13 Гц, 3H).

Этил 2-(3-(трет-бутоксн)-1-(3-фтор-4-метокснфеннл)-3-окснпропнл)оксазол-4-карбокснлат (178B).

К перемешнваемому раствору этнл (E)-2-(3-(трет-бутоксн)-3-окснпроп-1-ен-1-ил)оксазол-4-карбокснлата 178A (1 г, 3,74 ммоль) в дноксане (30 мл) и воде (10 мл) добавлялн (3-фтор-4-метокснфеннл)боронову ю кислоту (0,954 г, 5,61 ммоль). Реакцннну ю смесь продувалн аргонном в теченне 10 мнн и затем добавлялн ТЕА (1,043 мл, 7,48 ммоль) и днмер хлор(1,5-цнклооктаднн)роднн(I) (0,092 г, 0,187 ммоль). Реакцннну ю смесь нагрывалн до 80°C и перемешнвалн в теченне 16 ч. Реакцннну ю смесь охладжалн до к.т., разбавлялн водой (50 мл) и экстрагнрнвалн этнлацетатом (2× 50 мл). Объеднненннн органнческнй слой сушнлн (Na₂SO₄), фнльтрнвалн и фнльтрат концентрнровалн. Неочнщенннн продукт очнщалн комбнфлэш-хроматографней (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюнрнванне 35% этнлацетатом в н-гексаннх) с получннем тнтульного соединннн 178B (700 мг, 47%) в внде грязно-белой вязкой жндкости. Времн удержнваннн LC-MS = 3,13 мнн; m/z = 338.1 [M-56+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скоростн потока: 1 мл/мнн; подвнжная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвнжная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в теченне 4,6 мнн, затем удержнванне 0,5 мнн при 20% В со скоростн потока 1-1,5 мл/мнн; детектнрнванне: УФ при 220 нм.

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метокснфеннл)-3-(4-(гндрокснметнл)оксазол-2-нл)пропаннат (178C).

К перемешнваемому раствору этнл 2-(3-(трет-бутоксн)-1-(3-фтор-4-метокснфеннл)-3-окснпропнл)оксазол-4-карбокснлат карбокснлата 178B (700 мг, 1,779 ммоль) в THF (20 мл) и метаноле (0,5 мл) добавлялн NaBH₄ (202 мг, 5,34 ммоль) в атмосфере азота при к.т. Реакцннну ю смесь нагрывалн до 50°C и перемешнвалн в теченне 16 ч. После завершнннн реакцнн реакцннну ю смесь гаснлн ледяной водой (15 мл) и экстрагнрнвалн этнлацетатом (2×30 мл). Объеднненнннн органнческнй слой сушнлн над безводным сульфатом натрнн, фнльтрнвалн и концентрнровалн. Неочнщенннннн продукт очнщалн комбнфлэш-хроматографней (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюнрнванне 45% этнлацетатом в н-гексаннх) с получннем тнтульного соединннн 178C (300 мг, 48%) в внде грязно-белой вязкой жндкости. Времн удержнваннн LC-MS = 2,46 мнн; m/z = 352.3 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скоростн потока: 1 мл/мнн; подвнжная фаза А: 10 мМ HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвнжная фаза В: 10 мМ HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в теченне 4,6 мнн, затем удержнванне 0,5 мнн

при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.50 (d, J=1.00 Гц, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 1H), 4.58 (d, J=6.02 Гц, 2H), 4.52 (dd, J=16.2, 8.03 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (dd, J=16.06, 8.53 Гц, 1H), 2.85 (dd, J=16.06, 7.53 Гц, 1H), 2.01 (t, J=6.02 Гц, 1H), 1.36 (s, 9H).

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-формилоксазол-2-ил)пропаноат (178D).

К охлажденному раствору трет-бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(гидроксиметил)оксазол-2-ил)пропаноата 178C (250 мг, 0,711 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (604 мг, 1,423 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали 10% раствором бикарбоната натрия (2×5 мл), водой (5 мл), рассолом (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 18% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 178D (120 мг, 48%) в виде грязно-белой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,76 мин; m/z = 350.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9.83 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.23 (dd, J=12.55, 2.01 Гц, 1H), 7.03-7.16 (m, 2H), 4.60 (dd, J=9.29, 6.78 Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (dd, J=16.31, 9.29 Гц, 1H), 2.90 (dd, J=16.06, 6.53 Гц, 1H), 1.29 (s, 9H).

трет-Бутил (Е)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)проп-1-ен-1-ил)оксазол-2-ил)пропаноат (178E).

К охлажденному раствору бром(2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил)трифенил-15-фосфана (785 мг, 1,717 ммоль) в THF (25 мл) добавляли по каплям бутиллитий (0,859 мл, 2,147 ммоль, 2,5 М раствор в гексане) при 0°C в атмосфере азота и перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-формилоксазол-2-ил)пропаноат 178D (300 мг, 0,859 ммоль) в THF (25 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл), экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 18% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 178E (320 мг, 83%) в виде грязно-белой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,46 мин; m/z = 448.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропаноат (178F).

К дегазированному раствору трет-бутил (Е)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)проп-1-ен-1-ил)оксазол-2-ил)пропаноата 178E (320 мг, 0,715 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидроксид палладия на углероде (30 мг, 0,043 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водородной камеры в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 178F (300 мг, 93%) в виде бледно-коричневой жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,48 мин; m/z = 450.6 [M+H]⁺. AQUITY UPLC VEN C18 (3,0×50 мм, 1,7 мкм, подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOCH₃: ACN (95:5) Подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOCH₃: ACN (5:95). Способ: % В: 0 мин - 20%: 1,1 мин - 90%: 1,7 мин - 90%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.55 (s, 1H), 7.01-7.09 (m, 3H), 4.51 (dd, J=9.54, 7.03 Гц, 1H), 3.86-3.96 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (dd, J=16.06, 9.04 Гц, 1H), 2.88 (dd, J=16.06, 7.03 Гц, 1H), 2.44-2.57 (m, 2H), 1.59-1.78 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.29 (s, 3H).

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(4-оксопентил)оксазол-2-ил)пропаноат (178G).

К охлажденному раствору трет-бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропаноата 178F (300 мг, 0,667 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HCl (0,890 мл, 1,335 ммоль, 1,5 М) при 0°C и раствор перемешивали при той же температуре в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали 10% раствором бикарбоната натрия (300 мл), водой (30 мл), рассолом (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения 178G (250 мг, 92%) в виде грязно-белой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 3,00 мин; m/z = 406.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание

0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.26 (s, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 1H), 4.49 (t, J=8.0 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (dd, J=16.01, 8.51 Гц, 1H), 2.83 (dd, J=16.01, 7.50 Гц, 1H), 2.41-2.53 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

трет-Бутил 3-(4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-пропаноат (178H).

К раствору трет-бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(4-оксопентил)оксазол-2-ил)пропаноата 178G (250 мг, 0,617 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли пирролидин (0,102 мл, 1,233 ммоль) и перемешивали при к.т. в атмосфере азота в течение 10 мин. Добавляли 2-аминоникотинальдегид (90 мг, 0,740 ммоль) и полученную реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 65% этилацетатом в н-гексанах) с получением титульного соединения 178H (180 мг, 59%) в виде бледно-коричневой вязкой жидкости. Время удерживания LC-MS = 2,79 мин; m/z = 492.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMCO-d₆) δ ppm 9.04 (dd, J=4.52, 2.01 Гц, 1H), 8.42 (dd, J=7.6, 2.0 Гц, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.0, 4.0 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=12.2, 2.0 Гц, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.46 (dd, J=9.54, 6.53 Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.10 (dd, J=14.8, 11.6 Гц, 1H), 3.03 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.88 (dd, J=16.06, 7.03 Гц, 1H), 2.02-2.15 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

трет-Бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)-оксазол-2-ил)пропаноат (178I).

К дегазированному раствору трет-бутил-3-(4-(3-(1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 178H (80 мг, 0,163 ммоль) в THF (10 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли оксид платины(IV) (8 мг, 0,035 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водородной камеры при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 178I (70 мг, 87%) в виде бледно-коричневой жидкости. Время удерживания LC-MS = 1,72 мин; m/z = 496.2 [M+H]⁺. Колонка Luna 3.0 C18 (2) 100A, LC колонка (20×4,0 мм), Mercury MS TM, подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде, подвижная фаза В: 0,1% TFA в ACN, поток: 1 мл/мин, градиент В: 0 мин - 20%, 2,7 мин - 90%.

Пример 178. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 179. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты.

К охлажденному раствору трет-бутил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)оксазол-2-ил)пропаноата (130 мг, 0,262 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,061 мл, 0,787 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (SUNFIRE C18 (150×19) мм; 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в воде; подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 17 мл/мин; время (мин)/% В: 0/20, 12/40) с получением титульного соединения (60 мг) в виде рацемической смеси. Отдельные энантиомеры разделяли хиральной SFC (Luxcellulose-4 (250×21,5) мм, 5 мкм; 50% CO₂ и 50% 0,2% NH₄OH в Метаноле и ACN (1:1) в качестве соразтворителя; общий поток: 70 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 230 нМ). Первый элюируемый энантиомер, пример 178 (время удерживания 4,7 мин, 20 мг, 16%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,42 мин; m/z = 440.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 6.54 (d, J=7.53 Гц, 1H), 4.54 (dd, J=11.55, 5.02 Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.10 (dd, J=14.8, 11.6 Гц, 1H), 2.71-2.82 (m, 3H), 2.51-2.63 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 4H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 1,4.

Второй элюируемый энантиомер, пример 179 (время удерживания 6,8 мин, 18 мг, 15%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,42 мин; m/z = 440.2 [M+H]⁺. KINETIX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM HCO₂NH₄ в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM HCO₂NH₄ в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,5 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

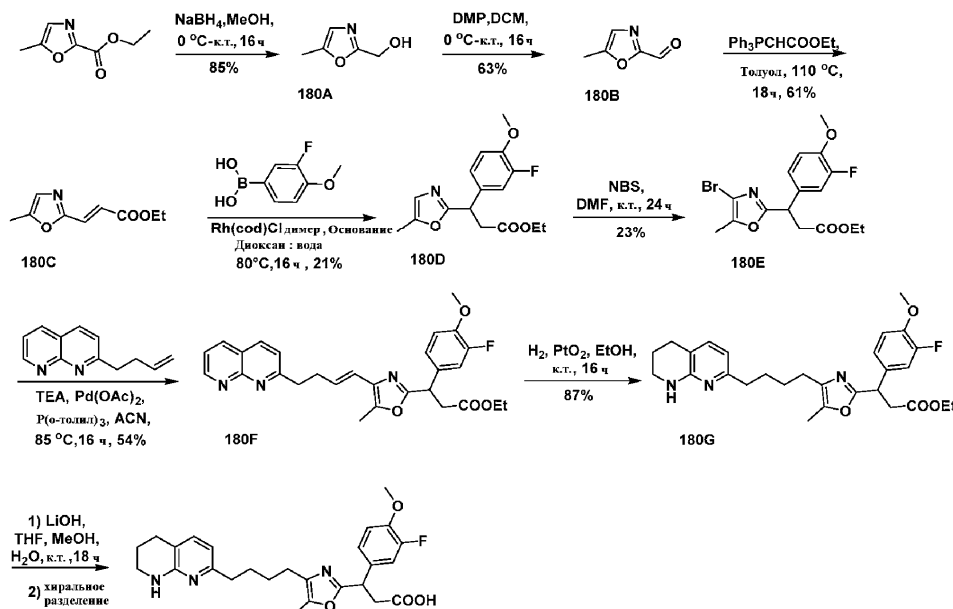
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.58 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.01-7.12 (m, 3H), 6.54 (d,

$J=7.53$ Гц, 1H), 4.54 (dd, $J=11.55, 5.02$ Гц, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.47 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.10 (dd, $J=14.8, 11.6$ Гц, 1H), 2.71-2.82 (m, 3H), 2.51-2.63 (m, 4H), 1.89-2.09 (m, 4H). $\alpha_V\beta_6$ человека IC₅₀ (нМ) = 66.

Примеры 180 и 181.

Пример 180. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 181. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты



Пример 180: первый элюируемый энантиомер
Пример 181: второй элюируемый энантиомер

(5-Метилоксазол-2-ил)метанол (180A).

К перемешиваемому раствору этил 5-метилоксазол-2-карбоксилата (2,1 г, 13,54 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH₄ (1,280 г, 33,8 ммоль) порциями при 0°C. Полученную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, а остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 180A (1,3 г, 85%) в виде светло-желтого масла. Время удерживания LC-MS = 0,395 мин; $m/z = 114.2$ [M+H]⁺, KINETEX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза A: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза B: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% B в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% B со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 6.75-6.63 (s, 1H), 5.53 (br. s., 1H), 4.40 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

5-Метилоксазол-2-карбальдегид (180B).

К перемешиваемому раствору (5-метилоксазол-2-ил)метанола 180A (1,3 г, 11,49 ммоль) в DCM (30 мл) порционно добавляли периодинан Десса-Мартина (7,31 г, 17,24 ммоль) при температуре 0°C. Полученной реакционной смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали 20% раствором бикарбоната натрия (50 мл), рассолом (50 мл), сушили над (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (40 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 20% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 180B (0,8 г, 62,7%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9.68 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

Этил 3-(5-метилоксазол-2-ил)акрилат (180C).

К раствору 5-метилоксазол-2-карбальдегида 180B (100 мг, 0,900 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли этил 2-(трифенил-15-фосфанилиден)ацетат (470 мг, 1,350 ммоль) при к.т. Полученную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (4 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 15% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 180C (0,1 г, 61%) в виде желтого масла. Время удерживания LC-MS = 1,805 мин; $m/z = 182.2$ [M+H]⁺ KINETEX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза A: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза B: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% B в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% B со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7.40 (d, J=15.89 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (d, J=16.14 Гц, 1H), 4.26 (q, J=7.09 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.09 Гц, 3H).

Этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метилоксазол-2-ил)пропаноат (180D).

К перемешиваемому раствору этил 3-(5-метилоксазол-2-ил)акрилата 180C (0,7 г, 3,86 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли (3-фтор-4-метоксифенил)бороновую кислоту (0,985 г, 5,79 ммоль) при к.т. Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 мин и добавляли триэтиламин (1,077 мл, 7,73 ммоль), димер хлор(1,5-циклооктадиен)родия(I) (0,095 г, 0,193 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 20% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 180D (250 мг, 21%) в виде желтого масла. Время удерживания LC-MS = 2,556 мин; m/z = 308.2 [M+H]⁺ KINETEX ХВ-С18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6.93-7.04 (m, 2H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.52 (t, J=7.78 Гц, 1H), 4.12 (q, J=7.36 Гц, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 (dd, J=16.31, 8.28 Гц, 1H), 2.92 (dd, J=16.31, 8.28 Гц, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Этил 3-(4-бром-5-метилоксазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (180E).

К перемешиваемому раствору этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метилоксазол-2-ил)пропаноата 180D (900 мг, 2,93 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NBS (1042 мг, 5,86 ммоль) порциями при к.т. и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенный органический слой промывали водой, рассолом, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 10% EtOAc в н-гексанах) с получением титульного соединения 180E (275 мг, 23%) в виде желтого масла. Время удерживания LC-MS = 2,978 мин; m/z = 386.0 [M+H]⁺ KINETEX ХВ-С18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 254 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6.98-7.03 (m, 2H), 6.89 (t, J=8.4 Гц, 1H), 4.48 (t, J=7.75 Гц, 1H), 4.08 (qd, J=7.13, 2.13 Гц, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (dd, J=16.51, 8.51 Гц, 1H), 2.87 (dd, J=16.51, 7.25 Гц, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.13 Гц, 3H).

(Е)-Этил 3-(4-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-5-метилоксазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноат (180F).

К перемешиваемому раствору этил 3-(4-бром-5-метилоксазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 180E (250 мг, 0,647 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли 2-(бут-3-ен-1-ил)-1,8-нафтиридин (179 мг, 0,971 ммоль) и полученную реакционную смесь продували азотом в течение 15 мин. Затем добавляли триэтиламин (0,271 мл, 1,942 ммоль), три-о-толилфосфин (19,70 мг, 0,065 ммоль) и ацетат палладия (2,91 мг, 0,013 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой Celite и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали комбифлэш-хроматографией (12 г SiO₂ колонка Redisep®, элюирование 80% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения 180F (170 мг, 54%) в виде желтого масла (смесь изомеров). Время удерживания LC-MS = 3,22 и 3,331 мин; m/z = 490.2 [M+H]⁺ KINETEX ХВ-С18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)-оксазол-2-ил)пропаноат (180G).

К раствору этил (Е)-3-(4-(4-(1,8-нафтиридин-2-ил)бут-1-ен-1-ил)-5-метилоксазол-2-ил)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)пропаноата 180F (170 мг, 0,347 ммоль) в этаноле (10 мл), продутого азотом в течение 5 мин, добавляли оксид платины(IV) (20 мг, 0,088 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водородной камеры в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite и фильтрат концентрировали с получением титульного соединения 180G (150 мг, 87%) в виде желтого масла. Время удерживания LC-MS = 3,385 мин; m/z = 496.2 [M+H]⁺ KINETEX ХВ-С18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6.95-7.10 (m, 3H), 6.83 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.31 (d, J=7.6 Гц, 1H), 4.47 (t, J=7.63 Гц, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.22 (dd, J=16.26, 7.75 Гц, 1H), 2.87 (dd,

J=16.39, 7.88 Гц, 1H), 2.68 (t, J=6.25 Гц, 2H), 2.55 (t, J=7.38 Гц, 2H), 2.39 (t, J=6.88 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.83-1.94 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.16 (t, J=7.13 Гц, 3H).

Пример 180. Первый элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты.

Пример 181. Второй элюируемый энантиомер 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)оксазол-2-ил)пропановой кислоты.

К перемешиваемому раствору этил 3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(5-метил-4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)оксазол-2-ил)пропаноата 180G (150 мг, 0,303 ммоль) в THF (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (50,8 мг, 1,211 ммоль) в воде (1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли лимонную кислоту (174 мг, 0,908 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем реакционную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной обращенно-фазовой HPLC (Inertsil DS (250×19) мм; 5 мкм, подвижная фаза А: 10 mM CH₃COONH₄ (pH=4,5); подвижная фаза В: ацетонитрил, поток: 17 мл/мин, градиент: время (мин)/% В 0/20, 20/60 с получением титульного соединения (85 мг) в виде рацемического. Отдельные энантиомеры разделяли хиральной SFC (Chiralpak IC (250×21) мм; 5 мкм; 60% CO₂ и 40% (0,2% NH₄OH) в MeOH + ACN (1:1) в качестве сорботорителя; общий поток: 70 г/мин; обратное давление: 100 бар; температура: 30°C; детектирование: УФ при 230 нм. Пример 180 (Время удерживания 4,7 мин, 25 мг, 17%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,98 мин; m/z = 468.2 [M+H]⁺ KINETEX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.41 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 6.45 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.48 (dd, J=11.80, 4.77 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.07-3.14 (dd, J=15.2 11.6 Гц, 1H), 2.73-2.78 (m, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (t, J=7.2 Гц, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 250.

Пример 181 (время удерживания 5,6 мин, 29 мг, 19%) выделяли в виде грязно-белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS = 1,983 мин; m/z = 468.2 [M+H]⁺, KINETEX XB-C18, (3×75) мм, колонка 2,6 мкм; скорость потока: 1 мл/мин; подвижная фаза А: 10 mM NH₄COOH в 98% вода/2% ACN; подвижная фаза В: 10 mM NH₄COOH в 2% вода/98% ACN; от 20 до 100% В в течение 4,6 мин, затем удерживание 0,4 мин при 20% В со скоростью потока 1-1,5 мл/мин; детектирование: УФ при 300 нм.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7.41 (d, J=7.03 Гц, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 6.45 (d, J=7.03 Гц, 1H), 4.48 (dd, J=11.80, 4.77 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (t, J=5.6 Гц, 2H), 3.07-3.14 (dd, J=15.2 11.6 Гц, 1H), 2.73-2.78 (m, 3H), 2.57 (m, 2H), 2.48 (t, J=7.2 Гц, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H).

α_vβ₆ человека IC₅₀ (нМ) = 1060.

Биологическая оценка.

Во всех анализах связывания использовалась технология HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) от Cisbio International, поэтому все анализы описаны как анализы связывания HTRF. Результаты анализов для Примеров перечислены выше вместе с характеристическими данными. Анализы связывания HTRF устанавливаются для следующих интегринов: α_vβ₆ человека, α_vβ₁ человека, α_vβ₃ человека, α_vβ₅ человека и α_vβ₈ человека. Во всех анализах использовали следующий буфер для анализа: 20 mM Трис, pH 7,4, 1 mM MgCl₂, 1 mM MnCl₂, 0,01% Твин 20 и 0,01% BSA. Альтернативно, анализ на основе SPA использовали для оценки связывания рецептора.

Далее описаны компоненты и типичная процедура для анализа связывания HTRF α_vβ₆ человека: Рекомбинантный интегрин α_vβ₆ человека (R & D systems, 3817-AV) был биотинилирован. Биотинилированный интегрин α_vβ₆ человека добавляли в сосуд для анализа в конечной концентрации 1,25 нМ. Затем добавляли FITC-конъюгированный фибронектин (Cytoskeleton, FNR02) в конечной концентрации 5 нМ. Смесь центрифугировали при 600 об/мин в течение 3 мин, используя центрифугу Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3, а затем выдерживали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли Стрептавидин Тербий (Cisbio international 610STLB) в конечной концентрации 0,625 нМ. Полученную смесь центрифугировали при 600 об/мин в течение 3 мин с использованием центрифуги Thermo Fisher Heraeus Multifuge X3 и затем выдерживали при к.т. в течение ночи в темноте перед считыванием сигналов HTRF.

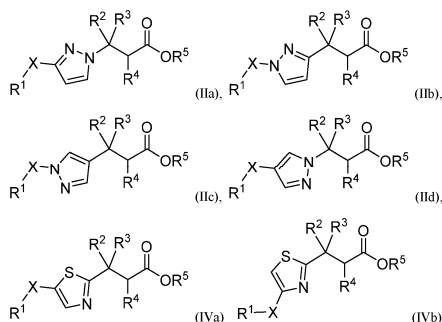
Анализ на основе SPA проводили в соответствии с протоколом и процедурами, аналогичными описанным в следующей ссылке, с соответствующими модификациями агентов и лигандов, которые легко понятны специалисту в данной области техники: Pachter JA, Zhang R, Mayer-Ezell R., "Scintillation proximity assay to measure binding of soluble fibronectin to antibody-captured α_vβ₁ integrin", Anal. Biochem. 1995 Sep 1; 230(1):101-7.

Другие признаки изобретения должны стать очевидными в ходе приведенных выше описаний типичных вариантов выполнения, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены

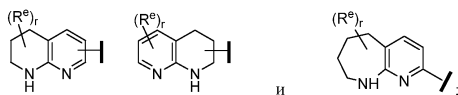
для его ограничения. Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, раскрытых в настоящем документе. Понятно, что любые и все варианты выполнения настоящего изобретения могут быть приняты в сочетании с любым другим вариантом выполнения или вариантами выполнения для описания дополнительных вариантов выполнения. Также понятно, что каждый отдельный элемент вариантов выполнения является его собственным независимым вариантом выполнения. Кроме того, любой элемент варианта выполнения предназначен для объединения с любыми другими элементами любого варианта выполнения для описания дополнительного варианта выполнения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

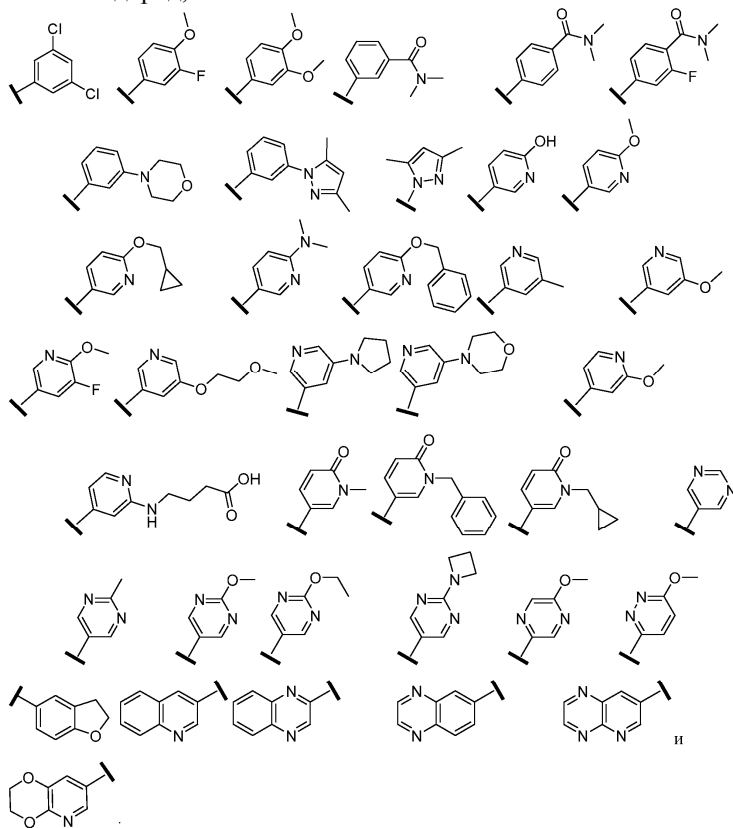
1. Соединение формулы



где X представляет собой C₁₋₆алкилен;
 г представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3;
 R¹ выбран из



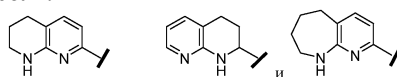
R² представляет собой водород или C₁₋₆алкил;
 R³ представляет собой водород,



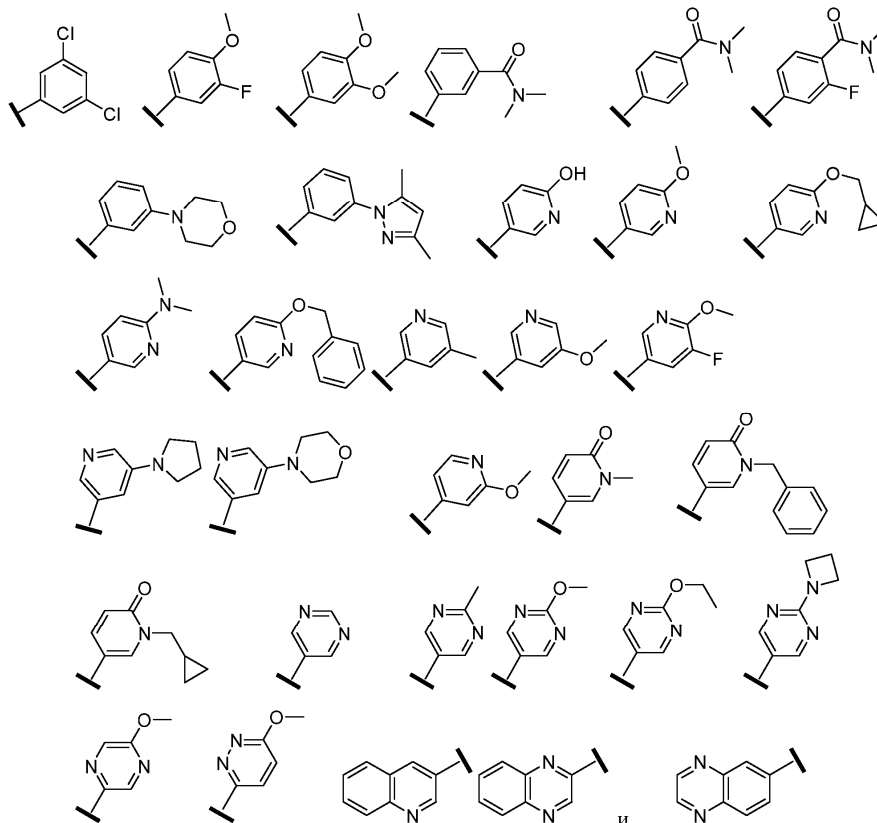
R⁴ представляет собой водород;
 R⁵ представляет собой H или R^{5a};
 R^{5a} представляет собой C₁₋₆алкил, независимо замещенный 0-3 R^{5d};
 R^{5d} в каждом случае независимо представляет собой гало или OH;

R^c представляет собой OH, C₁₋₄алкил, гало, C₁₋₆галогеналкил, C₃₋₆циклоалкил или amino, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ выбран из



3. Соединение по п.1, где R³ выбран из группы, состоящей из водорода,



4. Соединение по п.1, где R⁵ представляет собой H или этил.

5. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(4-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)бутил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

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

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

2-ил)пропановой кислоты;

(±)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-(2-метилпиримидин-5-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-(5-метилпиридин-3-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-(3-фтор-4-метоксифенил)-3-(2-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-4-ил)пропановой кислоты;

(S,S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S,R)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R,S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R,R)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S,S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S,R)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R,S)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R,R)-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(3-(1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(S)-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты;

(R)-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-3-(4-(3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)пропил)тиазол-2-ил)пропановой кислоты,

и его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, расстройства или состояния, связанного с нарушением регуляции α_v -содержащих интегринов, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и носитель.

7. Применение соединения по любому из пп.1-5 в лечении заболевания, расстройства или состояния, выбранного из патологического фиброза, отторжения трансплантата, рака, остеопороза или воспалительных расстройств.

8. Применение по п.7, в котором патологический фиброз представляет собой фиброз легких, печени, почек, сердца, кожи, глаз или поджелудочной железы.

9. Применение по п.7, в котором заболевание, расстройство или состояние представляет собой идиопатический фиброз легких (IPF), неалкогольный стеатогепатит (NASH), хроническое заболевание почек, диабетическое заболевание почек и системный склероз.

10. Применение по п.7, в котором рак представляет собой рак мочевого пузыря, крови, кости, мозга, груди, центральной нервной системы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, гениталий, мочеполового пути, 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.

