

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190134 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.26(51) Int. Cl. A61K 31/198 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07C 53/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2019.06.27

(54) СОЕДИНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ С НЕРАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЛИНКЕРАМИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/690,939

(72) Изобретатель:

(32) 2018.06.27

Лефтерис Катерина, Рейлли Морин,

(33) US

Финкельштайн Даррен, Купер

(86) PCT/US2019/039624

Николь, Бейли Кристофер, Ча Якоб

(87) WO 2020/006315 2020.01.02

(US)

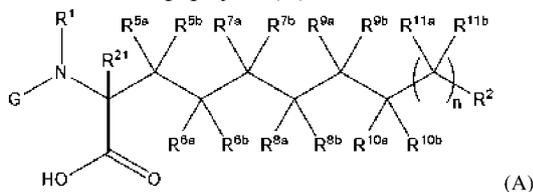
(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ПЛАЙЭНТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

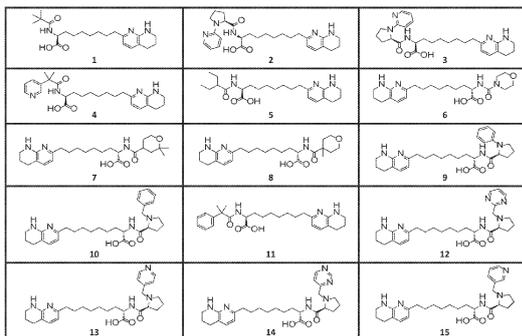
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (A)



(A)

или их солям, где R^1 , R^2 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{21} , n и G являются такими, как описано в данном документе. Соединения формулы (I) и их фармацевтические композиции являются ингибиторами интегрина $\alpha_v\beta_6$, которые пригодны для лечения фиброза, такого как идиопатический фиброз легких (IPF), и неспецифической интерстициальной пневмонии (NSIP).



A1

202190134

202190134

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566588EA/018

СОЕДИНЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ С НЕРАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЛИНКЕРАМИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данной заявке заявлен приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/690939, поданной 27 июня 2018 года. Полное содержание предшествующей заявки включено в данный документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фиброз, патогенный признак многих заболеваний, вызван дисфункцией естественной способности организма восстанавливать поврежденные ткани. При отсутствии лечения фиброз может приводить к рубцеванию жизненных органов, вызывая необратимое повреждение и возможную недостаточность органа.

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD) могут прогрессировать от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (NASH), а затем фиброза. Если фиброз печени на начальных стадиях является обратимым, то прогрессирующий фиброз печени может приводить к циррозу.

Фиброз почек, характеризующийся гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, является конечным распространенным проявлением широкого ряда хронических болезней почек (СКД). Независимо от исходных причин, прогрессирующая СКД часто приводит к обширному рубцеванию ткани, которое обуславливает разрушение почечной паренхимы и конечную стадию почечной недостаточности, тяжелейшего патологического состояния, при котором необходим диализ или пересадка почки.

Склеродермия охватывает спектр сложных и разнообразных патологических состояний, главным образом, характеризующихся фиброзом, сосудистыми изменениями и аутоиммунными реакциями. Склеродермический спектр расстройств имеет общую особенность с фиброзом, приводя к уплотнению или утолщению кожи. У некоторых пациентов такое уплотнение происходит только в локальных очагах, а у других оно может распространяться на другие главные органы.

После инфаркта миокарда структурное ремоделирование сердца связано с воспалительной реакцией, что приводит к образованию рубца в очаге инфаркта. Такое образование рубца является результатом депонирования фиброзной ткани, что может приводить к снижению сердечной функции и нарушению электрической активности в сердце.

Болезнь Крона представляет собой хроническое заболевание неясной этиологии, склонное к прогрессированию даже в условиях медицинского или хирургического лечения. Кишечный фиброз является одним из наиболее распространенных осложнений болезни Крона, приводящий к стенозированию в тонком кишечнике и толстой кишке.

Идиопатический фиброз легких (IPF) представляет собой хроническое, прогрессирующее фиброзирующее заболевание неясной этиологии, возникающее у взрослых и локализованное в легких. При IPF легочная ткань становится утолщенной, жесткой и покрытой рубцами. При прогрессировании легочного фиброза легким становится все труднее переносить кислород в кровоток, и органы не получают кислород, необходимый для нормальной работы. В настоящее время от IPF страдает приблизительно 200000 человек в США, и на его долю приходится 40000 смертей в год. Пациенты с диагнозом IPF испытывают усиливающуюся дыхательную недостаточность и, в конечном итоге, полную остановку дыхания.

Первичный билиарный холангит (PBC), также известный как первичный билиарный цирроз, представляет собой хроническую болезнь печени, которая вызывает повреждение и фиброз печени. Он возникает в результате медленного, прогрессирующего разрушения мелких желчных протоков печени, в результате чего желчь и другие токсины скапливаются в печени, и такое состояние называется холестаз. Со временем это приводит к рубцеванию и фиброзу в печени и желчных путях.

Неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP) представляет собой редкое расстройство, поражающее ткань, которая окружает и разделяет мельчайшие альвеолярные мешочки в легких. Альвеолярные мешочки, называемые альвеолами, представляют собой место, где происходит обмен кислорода и диоксида углерода между легкими и кровотоком. Интерстициальная пневмония представляет собой заболевание, при котором сетчатые стенки альвеол становятся воспаленными. Плевра (тонкое покрытие, защищающее и амортизирующее легкие и отдельные доли легких) также может стать воспаленной. Существует две основные формы NSIP - клеточная и фиброзирующая. Клеточная форма определяется, главным образом, воспалением клеток интерстициальной ткани. Фиброзирующая форма определяется утолщением и рубцеванием легочной ткани. Такое рубцевание известно как фиброз и является необратимым. Если легочная ткань утолщается или становится покрытой рубцами, она не может эффективно выполнять свою функцию. Дыхание становится менее эффективным, и кровь содержит меньше кислорода. (Kim et al., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697)

Доступные схемы лечения являются недостаточными, и в настоящее время на рынке отсутствуют варианты, которые достоверно влияют на длительное выживание или симптоматику пациента. Сохраняется потребность в лечении фиброзирующих заболеваний.

Интегрин $\alpha_v\beta_6$ экспрессируется в эпителиальных клетках и связывается с ассоциированным с латентностью пептидом трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$), и опосредует активацию TGF $\beta 1$. Уровень экспрессии интегрина $\alpha_v\beta_6$ существенно увеличивается после повреждения легких и холангиоцитов, и играет важнейшую *in vivo* роль при фиброзе ткани. Повышенные уровни также связаны с увеличенной смертностью среди пациентов с IPF и NSIP.

Первичный склерозирующий холангит (PSC) включает воспаление желчных путей и фиброз, который уничтожает желчные протоки. Результирующее затруднение потока желчи в кишечник может приводить к циррозу печени и дальнейшим осложнениям, таким как печеночная недостаточность и рак печени. У пациентов с PSC повышена экспрессия $\alpha_v\beta_6$ в печени и желчных путях.

В данном изобретении предложены ингибиторы интегрина $\alpha_v\beta_6$, которые могут быть применимы для лечения фиброза.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Описаны аминокислотные соединения, которые являются ингибиторами интегрина $\alpha_v\beta_6$, композиции, содержащие указанные соединения, и способы лечения заболеваний, опосредованных интегрином $\alpha_v\beta_6$, таких как фиброзное заболевание.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, или его соль (например, фармацевтически приемлемая соль), как подробно описано в данном документе.

Дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его соль (например, фармацевтически приемлемую соль) и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

В другом аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз (такой как PBC).

В другом аспекте предложен способ задержки возникновения и/или развития фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), имеющего риск развития фиброзного заболевания, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или PBC. В некоторых вариантах реализации индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, страдает или предположительно страдает от NAFLD, NASH, CKD, склеродермии, болезни Крона, NSIP, PSC, PBC, или является индивидуумом, который перенес или предположительно перенес инфаркт миокарда.

Также предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его фармацевтическая композиция для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, подробно описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей любой из указанных выше вариантов, в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

Дополнительно предложен набор, содержащий соединение формулы (I) или любой его вариант, подробно описанный в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации набор содержит инструкции по применению в соответствии со способом, описанным в данном документе, таким как способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума.

В другом аспекте предложен способ получения соединения формулы (I) или любого его варианта, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложены промежуточные соединения, пригодные для синтеза соединения формулы (I) или любого его варианта.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **Фиг. 1** в **таблице 1** представлены химические структуры **соединений № 1-124**.

На **Фиг. 2** в **таблице В-2** представлены биологические данные для различных соединений, описанных в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном изобретении предложены, среди прочего, соединения формулы (I) и их варианты, или их соли, фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) или их соли, а также способы применения таких соединений и композиций для лечения фиброзных заболеваний.

Определения

В данном контексте, если явно не указано иное, использование терминов в единственном числе относится к одному или более.

Упоминание «около» значения или параметра в данном контексте включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к данному значению или параметру *per se*. Например, описание, которое относится к «около X», включает описание «X».

«Алкил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, насыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, содержащую указанное количество атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Конкретные алкильные группы представляют собой группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода («C₁-C₂₀ алкил»), содержащие от 1 до 10 атомов углерода («C₁-C₁₀ алкил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкил»), содержащие от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкил») или содержащие от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкил»). Примеры алкильных групп включают, но не

ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил и т.п.

«Алкилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как алкил, но имеющим две валентности. Конкретные алкиленовые группы представляют собой группы, содержащие от 1 до 20 атомов углерода («C₁-C₂₀ алкилен»), содержащие от 1 до 10 атомов углерода («C₁-C₁₀ алкилен»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкилен»), содержащие от 1 до 6 атомов углерода («C₁-C₆ алкилен»), содержащие от 1 до 5 атомов углерода («C₁-C₅ алкилен»), от 1 до 4 атомов углерода («C₁-C₄ алкилен») или содержащие от 1 до 3 атомов углерода («C₁-C₃ алкилен»). Примеры алкилена включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), изопропилен (-CH₂CH(CH₃)-), бутилен (-CH₂(CH₂)₂CH₂-), изобутилен (-CH₂CH(CH₃)CH₂-), пентилен (-CH₂(CH₂)₃CH₂-), гексилен (-CH₂(CH₂)₄CH₂-), гептилен (-CH₂(CH₂)₅CH₂-), октилен (-CH₂(CH₂)₆CH₂-) и т.п.

«Алкенил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, ненасыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, содержащую по меньшей мере один центр олефиновой ненасыщенности (т.е. содержащую по меньшей мере один фрагмент формулы C=C) и имеющую указанное количество атомов углерода (т.е. C₂-C₁₀ означает от двух до десяти атомов углерода). Алкенильная группа может иметь «цис» или «транс» конфигурацию, или альтернативно иметь «E» или «Z» конфигурацию. Конкретные алкенильные группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода («C₂-C₂₀ алкенил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкенил»), содержащие от 2 до 8 атомов углерода («C₂-C₈ алкенил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкенил») или содержащие от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄ алкенил»). Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенил (или винил), проп-1-енил, проп-2-енил (или аллил), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диенил, пент-1-енил, пент-2-енил, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил и т.п.

«Алкенилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как алкенил, но имеющим две валентности. Конкретные алкениленовые группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода («C₂-C₂₀ алкенилен»), содержащие от 2 до 10 атомов углерода («C₂-C₁₀ алкенилен»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода («C₆-C₁₀ алкенилен»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода («C₂-C₆ алкенилен»), от 2 до 4 атомов углерода («C₂-C₄ алкенилен») или от 2 до 3 атомов углерода («C₂-C₃ алкенилен»). Примеры алкенилена включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этенилен (или винилен) (-CH=CH-), пропенилен (-CH=CHCH₂-), 1,4-бут-1-енилен (-CH=CH-CH₂CH₂-), 1,4-бут-2-енилен (-CH₂CH=CHCH₂-), 1,6-гекс-1-енилен (-CH=CH-(CH₂)₃CH₂-) и т.п.

«Алкинил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, ненасыщенную линейную (т.е. неразветвленную) или разветвленную одновалентную углеводородную цепь или ее комбинацию, содержащую по меньшей мере один центр ацетиленовой ненасыщенности (т.е. содержащую по меньшей мере один фрагмент формулы $C\equiv C$) и имеющую указанное количество атомов углерода (т.е. C_2-C_{10} означает от двух до десяти атомов углерода). Конкретные алкинильные группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода (« C_2-C_{20} алкинил»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода (« C_6-C_{10} алкинил»), содержащие от 2 до 8 атомов углерода (« C_2-C_8 алкинил»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкинил») или содержащие от 2 до 4 атомов углерода (« C_2-C_4 алкинил»). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинил (или ацетиленил), проп-1-инил, пропи-2-инил (или пропаргил), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил и т.п.

«Алкинилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как алкинил, но имеющим две валентности. Конкретные алкиниленовые группы представляют собой группы, содержащие от 2 до 20 атомов углерода (« C_2-C_{20} алкинилен»), содержащие от 2 до 10 атомов углерода (« C_2-C_{10} алкинилен»), содержащие от 6 до 10 атомов углерода (« C_6-C_{10} алкинилен»), содержащие от 2 до 6 атомов углерода (« C_2-C_6 алкинилен»), от 2 до 4 атомов углерода (« C_2-C_4 алкинилен») или от 2 до 3 атомов углерода (« C_2-C_3 алкинилен»). Примеры алкинилена включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как этинилен (или ацетиленил) ($-C\equiv C-$), пропилилен ($-C\equiv CCH_2-$) и т.п.

«Циклоалкил» в данном контексте относится и включает, если не указано иное, насыщенные циклические одновалентные углеводородные структуры, имеющие указанное количество атомов углерода (т.е. C_3-C_{10} означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкил может состоять из одного кольца, например, циклогексил, или из нескольких колец, например, адамантил. Циклоалкил, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, спироциклическим или мостиковым, или может быть их комбинацией. Конкретные циклоалкильные группы представляют собой те, которые содержат от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Предпочтительный циклоалкил представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (« C_3-C_8 циклоалкил»), содержащий от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (« C_3-C_6 циклоалкил») или содержащий от 3 до 4 кольцевых атомов углерода (« C_3-C_4 циклоалкил»). Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил и т.п.

«Циклоалкилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как циклоалкил, но имеющим две валентности. Циклоалкилен может состоять из одного кольца или из нескольких колец, которые могут быть конденсированными, спироциклическими или мостиковыми, или из их комбинаций. Конкретные циклоалкиленовые группы представляют собой те, которые содержат от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Предпочтительный циклоалкилен представляет собой циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (« C_3-C_8

циклоалкилен»), содержащий от 3 до 6 атомов углерода («C₃-C₆ циклоалкилен») или содержащий от 3 до 4 кольцевых атомов углерода («C₃-C₄ циклоалкилен»). Примеры циклоалкилена включают, но не ограничиваются ими, циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, циклогептилен, норборнилен и т.п. Циклоалкилен может присоединяться к остальным структурам через тот же кольцевой атом углерода, или через другие кольцевые атомы углерода. Если циклоалкилен присоединяется к остальным структурам через два различных кольцевых атома углерода, то соединительные связи могут быть цис- или транс- относительно друг друга. Например, циклопропилен может включать 1,1-циклопропилен и 1,2-циклопропилен (например, цис-1,2-циклопропилен или транс-1,2-циклопропилен) или их смесь.

«Циклоалкенил» относится и включает, если не указано иное, ненасыщенную циклическую неароматическую одновалентную углеводородную структуру, содержащую по меньшей мере один центр олефиновой ненасыщенности (т.е. содержащую по меньшей мере один фрагмент формулы C=C) и имеющую указанное количество атомов углерода (т.е. C₃-C₁₀ означает от трех до десяти атомов углерода). Циклоалкенил может состоять из одного кольца, например, циклогексенил, или из нескольких колец, например, норборненил. Предпочтительный циклоалкенил представляет собой ненасыщенный циклический углеводород, содержащий от 3 до 8 кольцевых атомов углерода («C₃-C₈ циклоалкенил»). Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, норборненил и т.п.

«Циклоалкенилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как циклоалкенил, но имеющим две валентности.

«Арил» или «Ar» в данном контексте относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, фенил) или несколько конденсированных колец (например, нафтил или антрил), и указанные конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими. Конкретные арильные группы представляют собой группы, содержащие от 6 до 14 кольцевых атомов углерода («C₆-C₁₄ арил»). Арильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, может быть присоединена к исходной структуре в любом положении ароматического кольца или в положении неароматического кольца. В одном варианте арильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, соединена с исходной структурой в положении ароматического кольца.

«Арилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как арил, но имеющим две валентности. Конкретные ариленовые группы представляют собой группы, содержащие от 6 до 14 кольцевых атомов углерода («C₆-C₁₄ арилен»).

«Гетероарил» в данном контексте относится к ненасыщенной ароматической циклической группе, содержащей от 1 до 14 кольцевых атомов углерода и по меньшей мере один кольцевой гетероатом, включая, но не ограничиваясь ими, такие гетероатомы, как азот, кислород и сера. Гетероарильная группа может содержать одно кольцо

(например, пиридил, фурил) или несколько конденсированных колец (например, индолизинил, бензотиенил), и указанные конденсированные кольца могут быть или не быть ароматическими. Конкретные гетероарильные группы представляют собой 5-14-членные кольца, содержащие от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 5-10-членные кольца, содержащие от 1 до 8 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 5, 6 или 7-членные кольца, содержащие от 1 до 5 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В одном варианте конкретные гетероарильные группы представляют собой моноциклические ароматические 5-, 6- или 7-членные кольца, содержащие от 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В другом варианте конкретные гетероарильные группы представляют собой полициклические ароматические кольца, содержащие от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, может быть присоединена к исходной структуре в любом положении ароматического кольца или в положении неароматического кольца. В одном варианте гетероарильная группа, содержащая более одного кольца, где по меньшей мере одно кольцо является неароматическим, соединена с исходной структурой в положении ароматического кольца. Гетероарильная группа может быть связана с исходной структурой через кольцевой атом углерода или через кольцевой гетероатом.

«Гетероарилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как гетероарил, но имеющим две валентности.

«Гетероцикл», «гетероциклический» или «гетероциклил» в данном контексте относится к насыщенной или ненасыщенной неароматической циклической группе, содержащей одно кольцо или несколько конденсированных колец, и содержащей от 1 до 14 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, таких как азот, сера или кислород, и т.п. Гетероцикл, содержащий более одного кольца, может быть конденсированным, мостиковым или спироциклическим, или может быть любой их комбинацией. В конденсированных кольцевых системах одно или более из конденсированных колец могут представлять собой циклоалкил или арил, но кроме гетероарильных групп. Гетероциклильная группа может быть необязательно замещена независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Конкретные гетероциклильные группы представляют собой 3-14-членные кольца, содержащие от 1 до 13 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3-12-членные кольца, содержащие от 1 до 11 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 3-10-членные кольца, содержащие от 1 до 9 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных

из азота, кислорода и серы, 3-8-членные кольца, содержащие от 1 до 7 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или 3-6-членные кольца, содержащие от 1 до 5 кольцевых атомов углерода и от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В одном варианте реализации гетероциклил включает моноциклические 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членные кольца, содержащие от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5 или от 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 2, от 1 до 3 или от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В другом варианте гетероциклил включает полициклические неароматические кольца, содержащие от 1 до 12 кольцевых атомов углерода и от 1 до 6 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

«Гетероциклилен» в данном контексте относится к таким же остаткам, как гетероциклил, но имеющим две валентности.

«Гало» или «галоген» относится к элементам 17 группы, имеющим атомное число от 9 до 85. Предпочтительные галогенные группы включают радикалы фтора, хлора, брома и йода. Если остаток замещен более чем одним галогеном, то он может быть упомянут с помощью приставки, соответствующей количеству присоединенных галогенных фрагментов, например, дигалогенарил, дигалогеналкил, тригалогенарил и т.д. относятся к арилу и алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогенными группами, которые могут быть, но не обязательно являются одним и тем же галогеном; так, 4-хлор-3-фторфенил входит в объем термина дигалогенарила. Алкильная группа, в которой каждый водород заменен на галогенную группу, упомянут как «пергалогеналкил». Предпочтительная пергалогеналкильная группа представляет собой трифторметил ($-\text{CF}_3$). Аналогично, «пергалогеналкокси» относится к алкокси-группе, в которой галоген занимает место каждого Н в углеводороде, образующем алкильный фрагмент алкокси-группы. Примером пергалогеналкокси-группы является трифторметокси ($-\text{OCF}_3$).

«Карбонил» относится к группе $\text{C}=\text{O}$.

«Тиокарбонил» относится к группе $\text{C}=\text{S}$.

«Оксо» относится к фрагменту $=\text{O}$.

«D» относится к дейтерию (^2H).

«Необязательно замещенный», если не указано иное, означает, что указанная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более (например, 1, 2, 3, 4 или 5) заместителями, перечисленными для данной группы, причем заместители могут быть одинаковыми или различными. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет один заместитель. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет два заместителя. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет три заместителя. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет четыре заместителя. В некоторых вариантах реализации необязательно замещенная группа имеет от 1 до 2, от 1 до 3, от 1 до 4, от 1 до 5, от 2 до 3,

от 2 до 4 или от 2 до 5 заместителей. В одном варианте реализации необязательно замещенная группа имеет является незамещенной.

Если явно не указано иное, то «индивидуум» в данном контексте означает млекопитающее, включая, но не ограничиваясь ими, примата, человека, коров, лошадей, кошек, собак или грызунов. В одном варианте реализации индивидуум является человеком.

В данном контексте «лечить» или «лечение» представляет собой подход к достижению преимущественных или требуемых результатов, включая клинические результаты. Преимущественные или требуемые результаты включают, но не ограничиваются ими, одно или более из следующих: облегчение одного или более симптомов, обусловленных заболеванием, снижение тяжести заболевания, стабилизация заболевания (например, предупреждение или отсрочка усугубления заболевания), предотвращение или отсрочка распространения заболевания, отсрочка возникновения или рецидива заболевания, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания, облегчение состояния заболевания, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания, снижение дозы одного или более других препаратов, необходимых для лечения заболевания, усиление эффекта другого препарата, отсрочка прогрессирования заболевания, улучшение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни. Под «лечением» также предусмотрено ослабление патологических последствий фиброза. Способы по данному изобретению предусматривают любой один или более из указанных аспектов лечения.

В данном контексте термин «эффективное количество» означает такое количество соединения по данному изобретению, которое является эффективным в данной терапевтической форме. Как понятно в данной области техники, эффективное количество может быть представлено в одной или более дозах, т.е. для достижения требуемого результата лечения может потребоваться одна доза или несколько доз. Эффективное количество можно рассматривать в контексте введения одного или более терапевтических агентов (например, соединения или его фармацевтически приемлемой соли), и можно считать, что один агент введен в эффективном количестве, если в сочетании с одним или более другими агентами может быть достигнут или достигнут требуемый или преимущественный результат. Подходящие дозы любых совместно введенных соединений могут быть необязательно снижены вследствие комбинированного действия (например, аддитивного или синергетического эффекта) соединений.

«Терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединению или его соли, достаточному для обеспечения требуемого терапевтического результата.

В данном контексте «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых доз, каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для обеспечения требуемого терапевтического эффекта, вместе с необходимым фармацевтическим

носителем. Единичные лекарственные формы могут содержать одно или комбинацию лекарственных средств.

В данном контексте термин «контролируемое высвобождение» относится к лекарственной форме или ее части, содержащей лекарственное соединение, в которой высвобождение лекарственного соединения не является мгновенным, т.е. при введении лекарственной формы с «контролируемым высвобождением» не происходит мгновенное высвобождение лекарственного соединения в поглощающий пул. Данный термин включает лекарственные формы депо, выполненные с возможностью постепенного высвобождения лекарственного соединения в течение продолжительного периода времени. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением могут включать широкий ряд систем доставки лекарственных средств, обычно предусматривающих смешивание лекарственного соединения с носителями, полимерами или другими соединениями, обладающими требуемыми характеристиками высвобождения (например, рН-зависимая или рН-независимая растворимость, различная степень растворимости в воде и т.п.), и составление полученной смеси в лекарственную форму в соответствии с предполагаемым способом доставки (например, капсулы с покрытием, имплантируемые резервуары, растворы для инъекций, содержащие биоразлагаемые капсулы и т.п.).

В данном контексте «фармацевтически приемлемый» или «фармакологически приемлемый» означает материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, например, такой материал может быть внедрен в фармацевтическую композицию, которую вводят пациенту, не вызывая существенного нежелательного биологического эффекта или не взаимодействуя неблагоприятным образом с любыми другими компонентами композиции, в которой он содержится. Фармацевтически приемлемые носители или вспомогательные вещества предпочтительно удовлетворяют необходимым стандартам токсикологических и производственных испытаний и/или включены в руководство по неактивным ингредиентам, составленное Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

«Фармацевтически приемлемые соли» представляют собой соли, которые сохраняют по меньшей мере некоторую биологическую активность свободного (несолевого) соединения, и которые можно вводить индивидууму в виде лекарств или фармацевтических препаратов. Такие соли, например, включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, шавелевая кислота, пропионовая кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота и т.п.; (2) соли, образованные, если кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменен на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координирован с органическим основанием. Приемлемые органические основания включают этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин и т.п. Приемлемые неорганические основания включают гидроксид

алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены *in situ* в процессе изготовления или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения по данному изобретению в форме его свободной кислоты или основания с подходящим органическим или неорганическим основанием или кислотой, соответственно, и выделения полученной в результате соли в процессе дальнейшей очистки.

Термин «вспомогательное вещество» в данном контексте означает инертное или неактивное вещество, которое можно использовать при получении лекарственного средства или фармацевтического препарата, такого как таблетка, содержащая соединение по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Термин «вспомогательное вещество» может охватывать различные вещества, включая, без ограничения, любое вещество, используемое в качестве связующего агента, разрыхлителя, покрытия, добавки для прессования/инкапсулирования, крем или лосьон, смазывающее вещество, растворы для парентерального введения, материалы для жевательных таблеток, подсластители или вкусовые добавки, суспендирующие/гелеобразующие агенты или агенты для влажного гранулирования. Связующие вещества включают, например, карбомеры, повидон, ксантановую камедь и т.д.; покрытия включают, например, ацетат-фталат целлюлозы, этилцеллюлозу, геллановую камедь, мальтодекстрин, энтеросолюбильные покрытия и т.д.; добавки для прессования/инкапсулирования включают, например, карбонат кальция, декстрозу, фруктозу *dc* (*dc* = «прямо прессуемая»), мед *dc*, лактозу (безводную или моногидрат; необязательно в комбинации с аспартамом, целлюлозой или микрокристаллической целлюлозой), крахмал *dc*, сахарозу и т.д.; разрыхлители включают, например, кроскармеллозу натрия, геллановую камедь, крахмалгликолят натрия и т.д.; кремы или лосьоны включают, например, мальтодекстрин, каррагенаны и т.д.; смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеариновую кислоту, стеарилфумарат натрия и т.д.; материалы для жевательных таблеток включают, например, декстрозу, фруктозу *dc*, лактозу (моногидрат, необязательно в комбинации с аспартамом или целлюлозой) и т.д.; суспендирующие/гелеобразующие агенты включают, например, каррагенан, крахмалгликолят натрия, ксантановую камедь и т.д.; подсластители включают, например, аспартам, декстрозу, фруктозу *dc*, сорбит, сахарозу *dc* и т.д.; и агенты для влажного гранулирования включают, например, карбонат кальция, мальтодекстрин, микрокристаллическую целлюлозу и т.д.

Если не указано иное, «по существу чистая» означает композицию, которая содержит не более 10% примесей, например, композицию, содержащую менее 9%, 7%, 5%, 3%, 1% или 0,5% примесей.

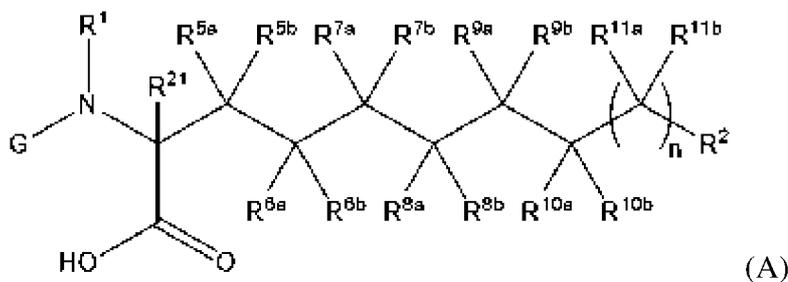
Следует понимать, что аспекты и варианты реализации, описанные в настоящем документе как «включающие», включают варианты реализации, «состоящие из» и «состоящие по существу из».

В данном документе могут быть использованы следующие сокращения: АсОН, уксусная кислота; АСN, ацетонитрил; безводн., безводный; водн., водный; tВос или ВОС,

трет-бутоксикарбонил; ш, широкий (спектральный); °С, градусы Цельсия; расч., расчетный; СВЗ, бензилоксикарбонил; соед., соединение; конц., концентрированный; конц-я, концентрация; δ , химический сдвиг ЯМР в м.д. в область слабого поля относительно SiMe₄; д, день (дни); дублет (спектральный); ДХЭ, 1,2-дихлорэтан; ДХМ, дихлорметан; ДМА, диметилацетамид; ДМАР, 4-(N, N-диметиламино)пиридин); ДМЭ, 1,2-диметоксиэтан; ДМФА, диметилформамид; ДМСО, диметилсульфоксид; ЕА, этилацетат; экв., эквивалент; Et, этил; г, грамм(ы); ГХ, газовая хроматография; ч., час(ы); Гц, герц; ИК, инфракрасный; J, константа связывания в ЯМР; К, кельвин(ы)); л, литр(ы); мк, микро; м, мультиплет (спектральный); милли; М, молярный (моль на литр); мега; М+, исходный молекулярный ион; макс., максимум; Ме, метил; МГц, мегагерц; мин., минута(ы), минимум; mM, миллимолярный (миллимоль на литр); моль, моль(и)); MOM, метоксиметил; Тпл., температура плавления; МС, масс-спектрометрия; MM, молекулярная масса; m/z, отношение массы к заряду; н., нормальный (эквивалентов на литр); нм, нанометр(ы); NMP, N-метилпирролидон; ЯМР, ядерный магнитный резонанс; РЕ, петролейный эфир; Ph, фенил; м.д., часть(ей) на миллион; Pr, пропил; iPr, изопропил; PSI, фунтов на квадратный дюйм; к, кватрет (спектральный); редокс, окисление-восстановление; отн., относительно; Rf, фактор удерживания в хроматографии; комн. т-ра, комнатная температура; с, синглет (спектральный), секунда(ы); т, триплет (спектральный); ТЭА, триэтиламин; ТГФ, тетрагидрофуран; ТСХ, тонкослойная хроматография; УФ, ультрафиолет; вид., видимый; об., объем; об./об., отношение объема на единицу объема; мас., масса; и мас./мас., отношение массы на единицу массы.

Соединения

Предложено соединение формулы (А):



или его соль, где:

R¹ представляет собой водород;

R² представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R¹², 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R¹², 6-аминопиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R¹², или (пиридин-2-ил)амино, необязательно замещенный группой R¹²;

G представляет собой -C(O)R³ или R⁴;

R³ представляет собой -OR^{3a}, -NR^{3b}R^{3c}, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный группой R^{3d}, C₃-C₁₂ циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e}, 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{3f}, C₃-C₈ циклоалкенил, необязательно замещенный группой R³ⁱ;

R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{4a} , C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{4b} , 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный группой R^{4c} , C_6 - C_{14} арил, необязательно замещенный группой R^{4d} , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{4e} ;

R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил, причем указанный C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил для R^{3a} независимо необязательно замещен группой R^{3g} ;

R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероциклил, причем указанный C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил для R^{3b} и R^{3c} независимо необязательно замещен группой R^{3h} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий или галоген;

каждый R^{11a} и R^{11b} независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген;

n равен 0, 1 или 2;

каждый R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} и R^{4e} независимо представляет собой оксо или R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{14} арил, галоген, дейтерий, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^{13})$, $-C(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NR^{13}S(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ или $-P(O)(OR^{13})(OR^{14})$, причем указанный C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил и C_6 - C_{14} арил для R^{12} независимо необязательно замещен группой R^{12a} ;

каждый R^{12a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, оксо, $-OR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{18}$, $-CN$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-P(O)(OR^{16})(OR^{17})$, C_3 - C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{14} арил или C_1 - C_6 алкил, причем указанный 3-12-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероарил, C_6 - C_{14} арил и C_1 - C_6 алкил для R^{12a} независимо необязательно замещен группой R^{12b} ;

каждый R^{12b} независимо представляет собой дейтерий, оксо, $-OH$ или галоген;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем каждый C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^{13} независимо необязательно замещен группой R^{13a} ;

каждый R^{13a} независимо представляет собой галоген, дейтерий, оксо, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-P(O)(OR^{19})(OR^{20})$, 3-12-членный гетероциклил или C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

каждый R^{14} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^{14} и R^{15} независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

каждый R^{15} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероциклил, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероциклил для R^{14} и R^{15} независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-OH$;

каждый R^{16} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R^{17} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R^{18} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо; и

каждый R^{20} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^{19} и R^{20} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном; и

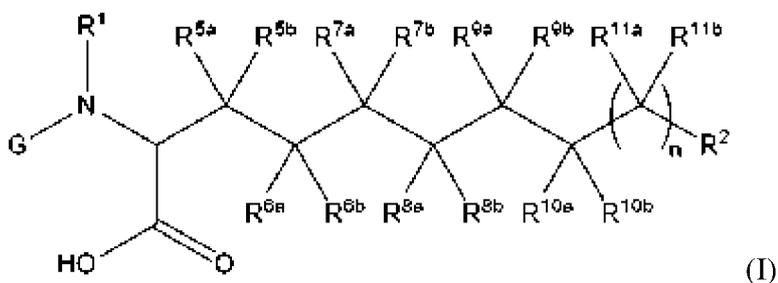
R^{21} представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо,

при условии, что указанное соединение является отличным от соединения в **таблице 1X** или его соли.

В различных вариантах реализации формулы (A) R^{21} представляет собой водород или дейтерий. R^{21} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием или галогеном, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием или галогеном, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием или галогеном. R^{21} представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием. R^{21} представляет собой C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкенил или C_1-C_4 алкинил, необязательно замещенный дейтерием. R^{21} представляет собой C_1-C_2 алкил, C_1-C_2 алкенил или C_1-C_2 алкинил, необязательно замещенный дейтерием. R^{21} представляет собой метил, необязательно замещенный дейтерием. Атом углерода, с которым связан R^{21} , находится в R-конфигурации или в S-конфигурации. Например, R^{21} представляет собой метил, этил, 1-пропил или 2-пропил, и атом углерода, с которым связан R^{21} , находится в R-конфигурации. R^{21} представляет собой метил, этил, 1-пропил или 2-пропил, и атом углерода, с которым связан R^{21} , находится в S-конфигурации.

В различных вариантах реализации R^{21} представляет собой водород, и R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} , 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{3f} .

В одном варианте реализации в данном документе описано соединение формулы (I):



или его соль, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{12} , 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, необязательно

замещенный группой R^{12} , 6-аминопиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{12} , или (пиридин-2-ил)амино, необязательно замещенный группой R^{12} ;

G представляет собой $-C(O)R^3$ или R^4 ;

R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} , или 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{3f} ;

R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{4a} , C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{4b} , 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{4c} , C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный группой R^{4d} , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{4e} ;

R^{3a} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл для R^{3a} независимо необязательно замещен группой R^{3g} ;

R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл для R^{3b} и R^{3c} независимо необязательно замещен группой R^{3h} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий или галоген;

каждый R^{11a} и R^{11b} независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген; n равен 0, 1 или 2;

каждый R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} и R^{4e} независимо представляет собой оксо или R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6-C_{14} арил, галоген, дейтерий, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^{13})$, $-C(O)R^{13}$, $-OC(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)R^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$, $-NR^{13}S(O)R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$, $-S(O)NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$ или $-P(O)(OR^{13})(OR^{14})$, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил и C_6-C_{14} арил для R^{12} независимо необязательно замещен группой R^{12a} ;

каждый R^{12a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, оксо, $-OR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, $-C(O)R^{16}$, $-C(O)OR^{16}$, $-NR^{16}C(O)OR^{18}$, $-CN$, $-S(O)R^{16}$, $-S(O)_2R^{16}$, $-P(O)(OR^{16})(OR^{17})$, C_3-C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6-C_{14} арил или C_1-C_6 алкил, причем указанный 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6-C_{14} арил и C_1-C_6 алкил для R^{12a} независимо необязательно замещен группой R^{12b} ;

каждый R^{12b} независимо представляет собой дейтерий, оксо, $-OH$ или галоген;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-

членный гетероцикл, причем каждый C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^{13} независимо необязательно замещен группой R^{13a} ;

каждый R^{13a} независимо представляет собой галоген, дейтерий, оксо, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$, $-P(O)(OR^{19})(OR^{20})$, 3-12-членный гетероцикл или C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

каждый R^{14} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^{14} и R^{15} независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

каждый R^{15} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_6 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^{14} и R^{15} независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-CN$, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-OH$ или оксо;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-OR^{18}$, $-NR^{19}R^{20}$ или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-OH$;

каждый R^{16} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R^{17} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R^{18} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо; и

каждый R^{20} независимо представляет собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C_2-C_6 алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C_2-C_6 алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R^{19} и R^{20} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C_1-C_6 алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном;

при условии, что указанное соединение является отличным от соединения в **таблице 1X** или его соли.

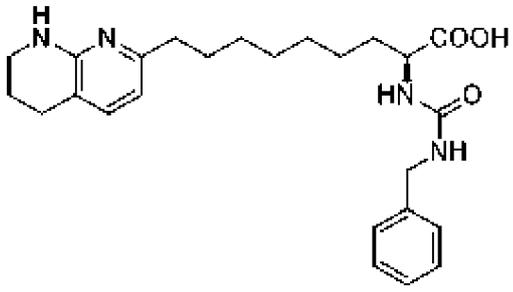
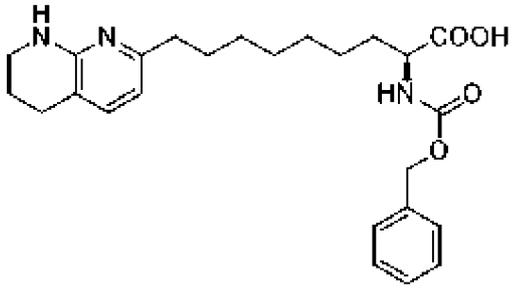
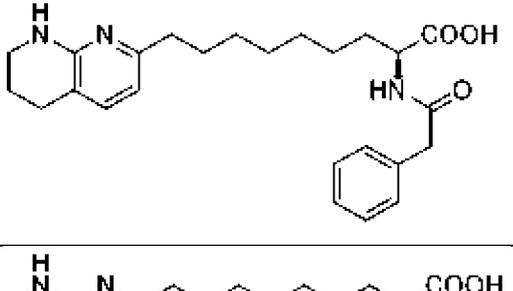
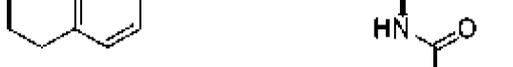
В одном варианте предложено соединение формулы (I) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и $N(R^1)G$, находится в конфигурации «S». В другом варианте предложено соединение формулы (I) или его соль, где атом углерода, к которому присоединены фрагменты CO_2H и $N(R^1)G$, находится в конфигурации «R». Предусмотрены также смеси соединений формулы (I), включая рацемические или нерацемические смеси данного соединения, а также смеси двух или более соединений различных химических формул. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

В описании, представленном в настоящем документе, следует понимать, что каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект фрагмента можно комбинировать с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом других фрагментов таким же образом, как если бы специально и по отдельности была перечислена каждая и все комбинации описаний. Например, каждое описание, вариант, вариант реализации или аспект, предложенный в настоящем документе в отношении R^2 формулы (I), можно комбинировать с каждым описанием, вариантом, вариантом реализации или аспектом G, таким же образом, как если бы специально и по отдельности была перечислена каждая и все комбинации. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

В некоторых вариантах реализации предложенное соединение отлично от соединения в **таблице 1X** и его солей. В некоторых вариантах реализации соединение, предложенное в данном документе, такое как соединение формулы (I), отлично от соединения, выбранного из одного или более соединений № 1x-4x в **таблице 1X**. В некоторых вариантах реализации соединения по данному описанию и способы применения соединений, подробно описанные в данном документе, включают любые соединения формулы (I), включая соединения, перечисленные в **таблице 1X**, и их соли. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

В одном варианте, в любых вариантах реализации, описанных в данном документе, предложенные соединения могут исключать соединения из **таблицы 1X** или их соли.

Таблица 1X

№	Структура	Название
1x		(S)-2-(3-бензилуреидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота
2x		(S)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота
3x		(S)-2-(2-фенилацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота
4x		(S)-2-ацетамидо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его соли R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} и 3-12-членный гетероциклил, необязательно замещенный группой R^{3f} . Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A), причем дополнительно R^3 представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} .

Также предложено соединение формулы (I) или его соль, где:

а. если G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , то:

R^3 представляет собой C_2 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} ; или

R^3 представляет собой C_1 алкил, замещенный 2-5 группами R^{3d} ; или

R^3 представляет собой C_1 алкил, замещенный по меньшей мере одной группой R^{3d} , которая дополнительно замещена группой R^{12a} , и

если G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, то R^{3a} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил; и

если G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, то:

R^{3b} и R^{3c} отличны от водорода; или

по меньшей мере один из R^{3b} или R^{3c} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил.

Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

В некоторых вариантах реализации формулы (I) или формулы (A) G представляет собой $-C(O)R^3$. В таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , то R^3 представляет собой один из: (1) C_2-C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3d} ; (2) C_1 алкила, замещенного 2 или 3 группами R^{3d} ; или (3) C_1 алкила, замещенного по меньшей мере одной группой R^{3d} , и указанная по меньшей мере одна группа R^{3d} дополнительно замещена по меньшей мере одной группой R^{12} . Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, то R^{3b} и R^{3c} имеют любое значение, описанное в данном документе для R^{3b} и R^{3c} , отличное от водорода, или по меньшей мере один из R^{3b} или R^{3c} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, то R^{3a} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В некоторых таких вариантах реализации соединения формулы (A) или (I) или его соли: n равен 1; каждый R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой водород; в случае формулы (A) R^{21} представляет собой водород; атом углерода, с которым связана изображенная группа $-CO_2H$, находится в S-конфигурации; и R^2 представляет собой незамещенный 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил.

В различных вариантах реализации соединения формулы (A) или (I) или его соли: n равен 1; каждый R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой водород; в случае формулы (A) R^{21} представляет собой водород; атом углерода, с которым связана изображенная группа $-CO_2H$, находится в S-конфигурации; R^2 представляет собой незамещенный 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил; и G представляет собой $-C(O)R^3$. В таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , то R^3 представляет собой один из: (1) C_2-C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3d} ; (2) C_1 алкила, замещенного 2 или 3 группами R^{3d} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3d} , причем если указанная единственная группа R^{3d} представляет собой фенил, то группа R^{3d} замещена по меньшей мере одной группой R^{12} . Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, то один из R^{3b} и R^{3c} представляет собой C_1-C_6 алкил, а другой из R^{3b} и R^{3c} представляет собой H, так что тот из R^{3b} и R^{3c} , который представляет собой C_1-C_6 алкил, представляет собой один из: (1) C_2-C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3h} ; (2) C_1 алкила, замещенного 0, 2 или 3 группами R^{3h} ; или (3) C_1

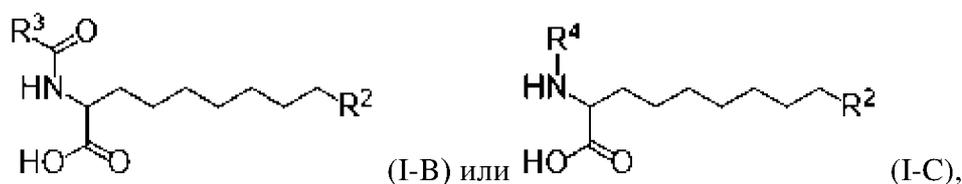
алкила, монозамещенного единственной группой R^{3h} , причем если указанная единственная группа R^{3h} представляет собой фенил, то единственная группа R^{3h} замещена по меньшей мере одной группой R^{12a} . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна группа R^{12a} , замещающая единственную группу R^{3h} , имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{12a} , отличное от дейтерия или оксо. Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, и R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, то R^{3a} представляет собой один из: (1) C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3g} ; (2) C_1 алкила, замещенного 0, 2 или 3 группами R^{3g} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3g} , причем если указанная единственная группа R^{3g} представляет собой фенил, то единственная группа R^{3g} замещена по меньшей мере одной группой R^{12a} . В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одна группа R^{12a} , замещающая единственную группу R^{3g} , имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{12a} , отличное от дейтерия или оксо.

В некоторых вариантах реализации предшествующего абзаца, где единственная группа R^{3d} представляет собой фенил, указанная по меньшей мере одна группа R^{12} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{12} , отличное от: метила; C_1 - C_2 алкила; C_1 - C_3 алкила; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_5 алкила; или C_1 - C_6 алкила. Например, единственная группа R^{3d} может представлять собой фенил, замещенный по меньшей мере одним значением, описанным в данном документе для R^{12} , отличным от метила или этила. В некоторых вариантах реализации предшествующего абзаца, где единственная группа R^{3g} представляет собой фенил, или единственная группа R^{3h} представляет собой фенил, указанная по меньшей мере одна группа R^{12a} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{12a} , отличное от: дейтерия и метила; дейтерия и C_1 - C_2 алкила; дейтерия и C_1 - C_3 алкила; дейтерия и C_1 - C_4 алкила; дейтерия и C_1 - C_5 алкила; или дейтерия и C_1 - C_6 алкила. Например, единственная группа R^{3g} может представлять собой фенил, замещенный по меньшей мере одним значением, описанным в данном документе для R^{12a} , отличным от дейтерия, метила или этила. Кроме того, например, единственная группа R^{3h} может представлять собой фенил, замещенный по меньшей мере одним значением, описанным в данном документе для R^{12a} , отличным от дейтерия, метила или этила.

В различных вариантах реализации соединения формулы (A) или (I) или его соли: n равен 1; каждый R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой водород; в случае формулы (A) R^{21} представляет собой водород; атом углерода, с которым связана изображенная группа $-CO_2H$, находится в S -конфигурации; R^2 представляет собой незамещенный 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил; и G представляет собой $-C(O)R^3$. В таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , то R^3 представляет собой один из: (1) C_3 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3d} ; (2) C_1 алкила, замещенного 2 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна группа R^{3d} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{3d} , отличное от метила, или C_1 алкила, замещенного 3 группами R^{3d} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3d} , и указанная

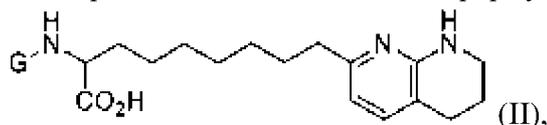
единственная группа R^{3d} имеет любое значение R^{3d} , описанное в данном документе, отличное от фенила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой R^{12} . Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, то один из R^{3b} и R^{3c} представляет собой C_1 - C_6 алкил, а другой из R^{3b} и R^{3c} представляет собой H, так что тот из R^{3b} и R^{3c} , который представляет собой C_1 - C_6 алкил, представляет собой один из: (1) C_3 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3h} ; (2) C_1 алкила, замещенного 0, 2 или 3 группами R^{3h} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3h} , причем указанная единственная группа R^{3h} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{3h} , отличное от фенила, необязательно замещенного группой R^{12a} . Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, и R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, то R^{3a} представляет собой один из: (1) C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3g} ; (2) C_1 алкила, замещенного 0, 2 или 3 группами R^{3g} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3g} , причем указанная единственная группа R^{3g} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{3h} , отличное от фенила, необязательно замещенного группой R^{12a} .

В различных вариантах реализации соединения формулы (A) или (I) или его соли: n равен 1; каждый R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой водород; в случае формулы (A) R^{21} представляет собой водород; атом углерода, с которым связана изображенная группа $-CO_2H$, находится в S-конфигурации; R^2 представляет собой незамещенный 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил; и G представляет собой $-C(O)R^3$. В таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , то R^3 представляет собой один из: (1) C_3 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3d} ; (2) C_1 алкила, замещенного 2 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна группа R^{3d} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{3d} , отличное от метила, или C_1 алкила, замещенного 3 группами R^{3d} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3d} , и указанная единственная группа R^{3d} имеет любое значение R^{3d} , описанное в данном документе, отличное от C_6 - C_{14} арила, необязательно замещенного по меньшей мере одной группой R^{12} . Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, то один из R^{3b} и R^{3c} представляет собой C_1 - C_6 алкил, а другой из R^{3b} и R^{3c} представляет собой H, так что тот из R^{3b} и R^{3c} , который представляет собой C_1 - C_6 алкил, представляет собой один из: (1) C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3h} ; (2) C_1 алкила, замещенного 0, 2 или 3 группами R^{3h} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3h} , причем указанная единственная группа R^{3h} имеет любое значение, описанное в данном документе для R^{3h} , отличное от C_6 - C_{14} арила, необязательно замещенного группой R^{12a} . Кроме того, в таких вариантах реализации, если R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, и R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил, то R^{3a} представляет собой один из: (1) C_2 - C_6 алкила, необязательно замещенного группой R^{3g} ; (2) C_1 алкила, замещенного 0, 2 или 3 группами R^{3g} ; или (3) C_1 алкила, монозамещенного единственной группой R^{3g} , причем



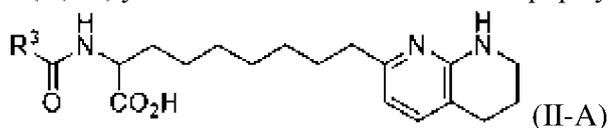
где R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для формулы (A) или (I).

В некоторых вариантах реализации формулы (I-A) или его соли каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой водород, n равен 1, R^2 представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, и предпочтительно соединение представлено соединением формулы (II):



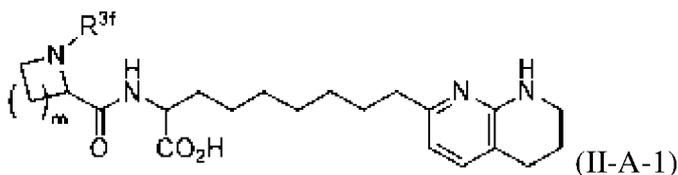
где G является таким, как определено для формулы (I). Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A), при этом дополнительно R^{21} представляет собой водород.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II), где G представляет собой $-C(O)R^3$, указанное соединение имеет формулу (II-A):



или его соль, где R^3 является таким, как определено для формулы (I). Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

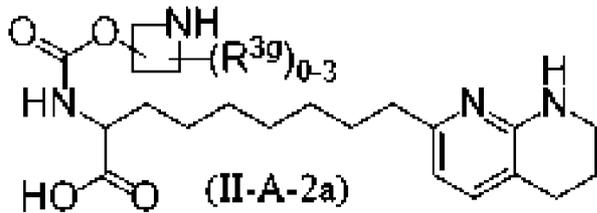
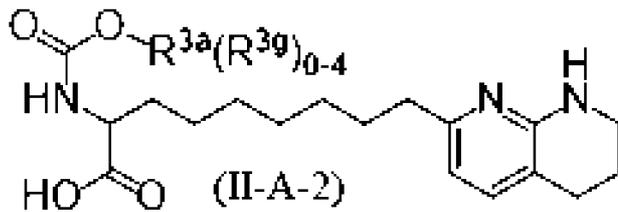
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II-A) указанное соединение имеет формулу (II-A-1):



или его соль, где R^{3f} является таким, как определено для формулы (I), и m равен 1, 2 или 3. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

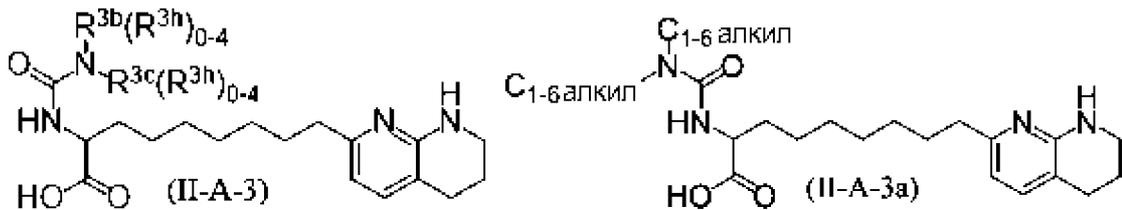
В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-A), группа, представленная обозначением R^3 , представляет собой $-OR^{3a}$, необязательно содержащий в качестве заместителей, если это возможно, до четырех групп R^{3g} ,

описанных в данном документе для формул (I) или (A). Например, указанное соединение представлено любой из формул (II-A-2) или (II-A-2a).



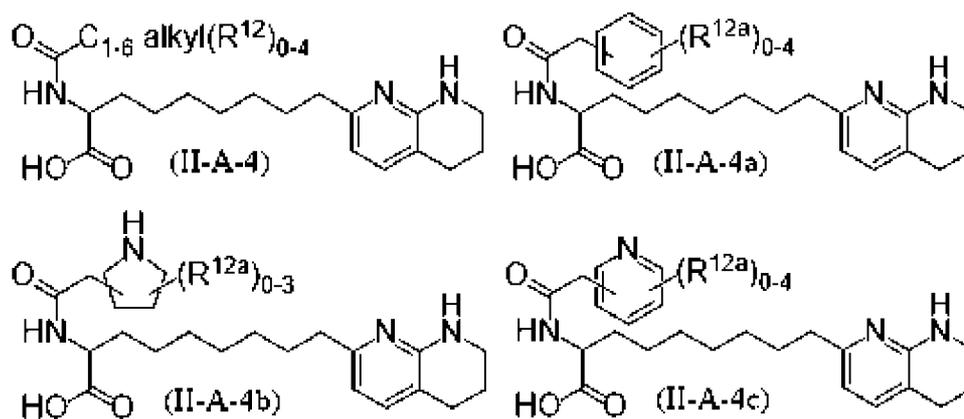
Подходящие значения R^{3g} для изображенной азетидинильной группы включают C_1 - C_6 алкил, $-C(O)OR^{13}$, $-S(O)_2R^{13}$ и т.п., где R^{13} является таким, как описано в данном документе для формул (I) или (A). В некоторых вариантах реализации изображенная азетидинильная группа замещена: C_1 - C_3 алкилом, $-C(O)O-C_1-C_6$ алкилом и/или $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкилом. Например, азетидинильная группа замещена группой N-t-Вос.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-A), группа, представленная обозначением R^3 , представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, где R^{3b} и R^{3c} являются такими, как описано в данном документе для формулы (A) или (I), и R^{3b} и R^{3c} дополнительно содержат в качестве заместителей, если это возможно, до четырех групп R^{3h} , представляющих собой, где это возможно, оксо или группу R^{12} , описанную в данном документе для формул (I) или (A), например, в вариантах реализации формул (II-A-3) или (II-A-3a):



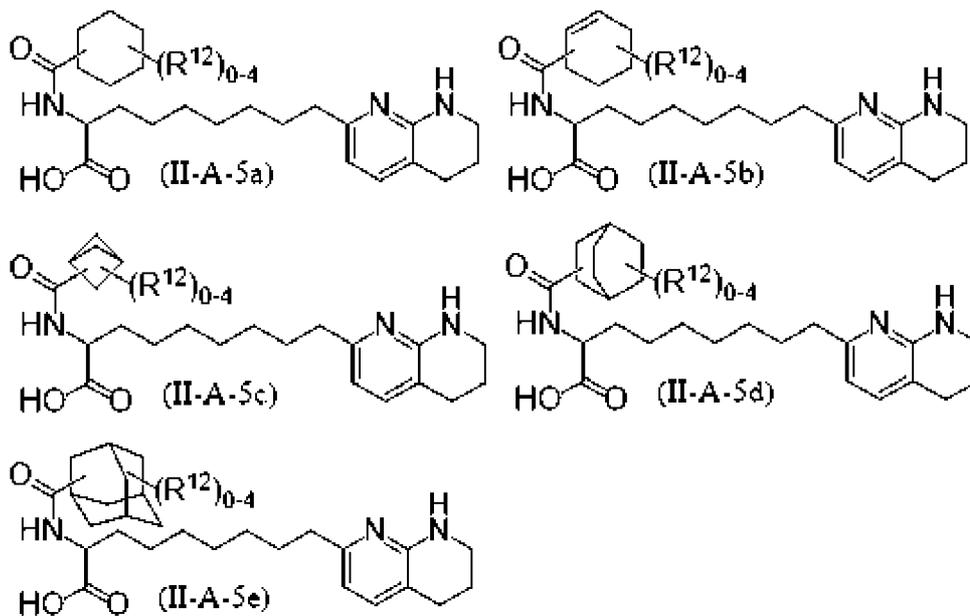
Пригодные значения R^{3b} и R^{3c} включают C_1 - C_6 алкил и т.п. Например, каждый R^{3b} и R^{3c} представляет собой этил.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-A), группа, представленная обозначением R^3 , представляет собой C_1 - C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , обозначающей, где это возможно, оксо или группу R^{12} , причем группа R^{12} дополнительно необязательно замещена, если это возможно, группой R^{12a} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Например, в различных вариантах реализации указанное соединение представлено любой из формул (II-A-4), (II-A-4a), (II-A-4b) или (II-A-4c).



Пригодные значения для изображенной C_{1-6} алкильной группы включают, например, метил, этил, проп-1-ил, проп-2-ил, пентан-3-ил, трет-бутил и т.п. Такие алкильные группы необязательно замещены одной или более, до четырех группами R^{12} , такими как гидрокси, CH_3SO_2NH- , NH_2SO_2- и изображенные фенильные, пирролидинильные и пиридинильные группы. Каждая из изображенных фенильных, пирролидинильных и пиридинильных групп дополнительно содержит в качестве заместителей, где это возможно, до четырех групп R^{12a} . Например, в некоторых вариантах реализации изображенный C_{1-6} алкил представляет собой метил, содержащий до трех заместителей: OH, фенил, 2-хлорфенил, пирролидин-2-ил, N-tBOC-пирролидин-2-ил и/или пиридин-4-ил. В некоторых вариантах реализации изображенный C_{1-6} алкил представляет собой этил, необязательно содержащий до четырех заместителей: 2- CH_3SO_2NH , 2- NH_2SO_2 , 2-OH, 1-OH и/или 1-фенил. В различных вариантах реализации изображенный C_{1-6} алкил представляет собой проп-1-ил или проп-2-ил, необязательно содержащий, где это возможно, до четырех заместителей: 3-метокси, 3- CH_3SO_2 , 2-(пиридин-3-ил), 2-(тетрагидропиран-4-ил) и/или фенил.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-A), группа, представленная обозначением R^3 , является моноциклической, конденсированной бициклической или мостиковой бициклической и представляет собой, например, C_3-C_{12} циклоалкил, например, C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3c} , которая представляет собой, где это возможно, группу R^{12} ; или C_3-C_{12} , например, C_3-C_8 циклоалкенил, необязательно замещенный группой R^{3i} , которая представляет собой, где это возможно, оксо или группу R^{12} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Такие группы включают, например, циклогексанил, например, циклогексан-1-ил; циклогексенил, например, циклогексен-1-ил; бициклопентанил, например, бицикло[1.1.1]пентан-1-ил; бициклооктанил, например, бицикло[2.2.2]октан-1-ил; и адамантанил, например, адамантан-1-ил. Например, в различных вариантах реализации указанное соединение представлено любой из формул (II-A-5a), (II-A-5b), (II-A-5c), (II-A-5d) или (II-A-5e).

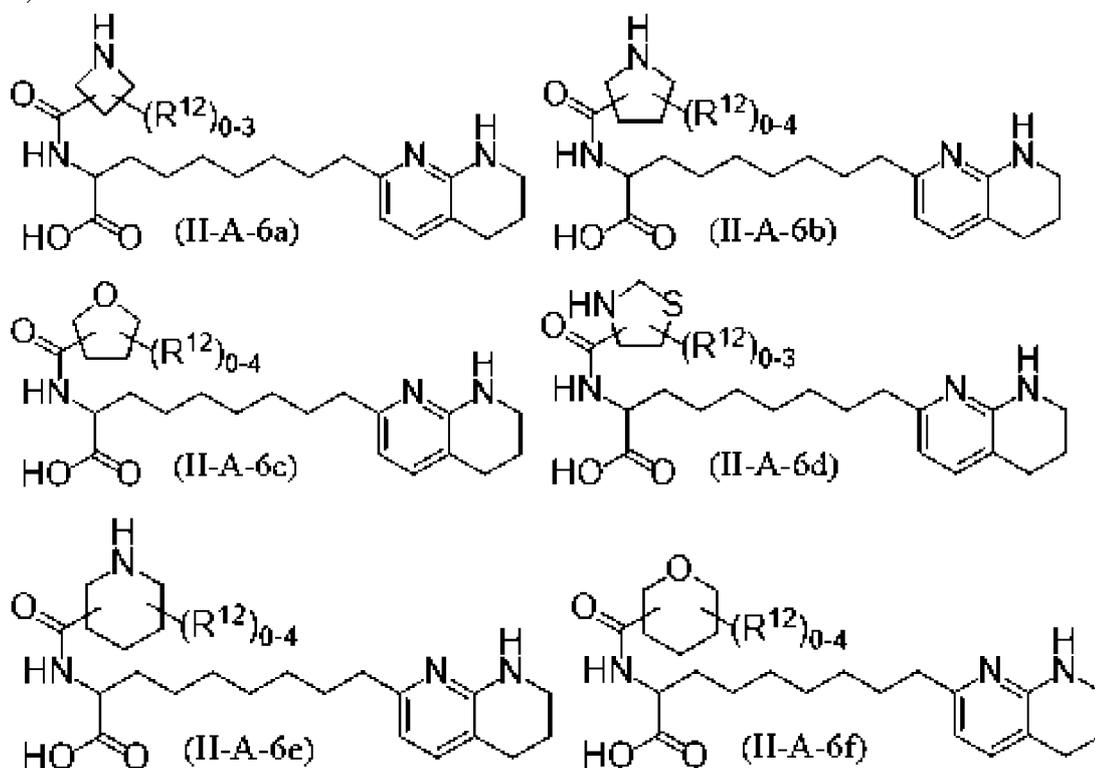


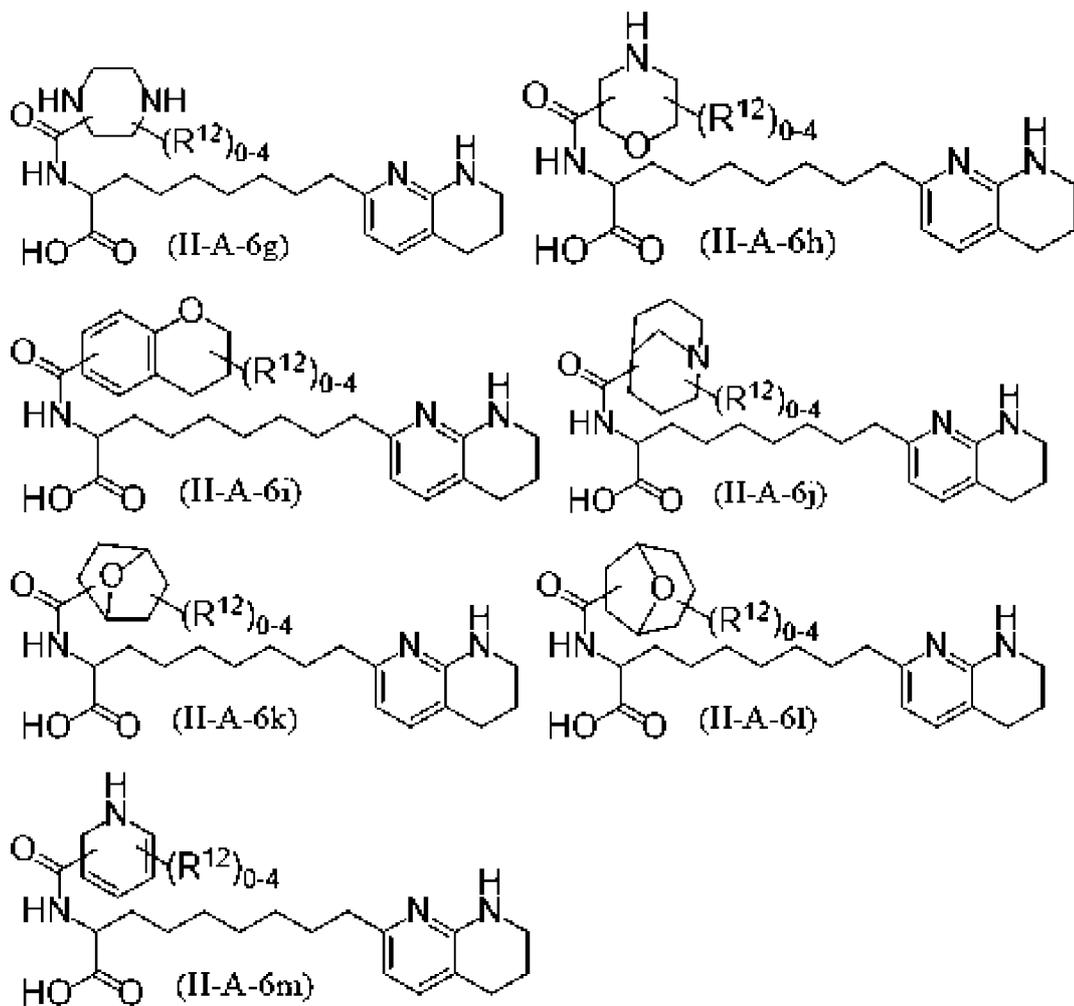
Такие циклоалкильные или циклоалкенильные группы замещены любыми группами, предусмотренными в данном документе для R^{12} , например, в некоторых вариантах реализации: C_1 - C_6 алкильными, C_6 - C_{14} арильными, $-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$ и/или $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ группами, где R^{13} , R^{14} и R^{15} являются такими, как описано в данном документе для формул (I) или (A). В некоторых вариантах реализации такие циклоалкильные или циклоалкенильные группы замещены: C_1 - C_3 алкилом, $-NH_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6$ алкилом и/или $-NHC(O)O-C_1-C_6$ алкилом. В некоторых вариантах реализации такие циклоалкильные или циклоалкенильные группы включают циклогексанил, замещенный, если это возможно: 1-Ме, 4-ацетидамо-группой, 4- NH_2 и/или 4- $tBOC-NH$. В различных вариантах реализации такие циклоалкильные или циклоалкенильные группы включают, например, циклогексенил, замещенный 2-фенилом. В некоторых вариантах реализации такие циклоалкильные или циклоалкенильные группы включают, например, бициклооктанил, замещенный группой 4- NH_2 или 4- $tBOC-NH$.

В данном контексте для каждой общей структуры, в которой точка присоединения или заместитель полициклической группы, например, мостикового бициклического или конденсированного бициклического соединения, указан в химической структуре, в общем виде, связью, пересекающей одно кольцо полициклической группы, следует понимать, что показано такое присоединение к любому пригодному кольцевому атому любого кольца данной полициклической группы. Например, в инданильной группе, изображенной выше для II-A-5b, указанная инданильная группа рассматривается как циклопентильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом. В различных вариантах реализации инданильная группа связана с изображенной карбонильной группой, где это возможно, в положении, выбранном из циклопентильного кольца, то есть в одном из положений 1, 2 или 3 инданильной группы, или фенильного кольца, то есть в положениях 4, 5, 6 или 7 инданильной группы. Аналогично, каждый R^{12} связан, где это возможно, в положении, выбранном из циклопентильного кольца, то есть в одном из положений 1, 2 или 3

инданильной группы, или фенильного кольца, то есть в положениях 4, 5, 6 или 7 инданильной группы.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-A), группа, представленная обозначением R^3 , является моноциклической, конденсированной бициклической или мостиковой бициклической и представляет собой, например, насыщенный или ненасыщенный 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{3f} , представляющей собой, где это возможно, группу R^{12} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Например, в различных вариантах реализации R^3 представляет собой: азетидинил, например, азетидин-2-ил или азетидин-3-ил; пирролидинил, например, пирролидин-1-ил или пирролидин-2-ил; тетрагидрофуранил, например, тетрагидрофуран-3-ил; тиазолидинил, например, тиазолидин-4-ил; пиперидинил, например, пиперидин-1-ил, пиперидин-2-ил, пиперидин-3-ил или пиперидин-4-ил; тетрагидропиранил, например, тетрагидро-2H-пиран-3-ил или тетрагидро-2H-пиран-4-ил; пиперазинил, например, пиперазин-1-ил; морфолинил, например, морфолин-3-ил или морфолин-4-ил; дигидропиридинил, например, 1,6-дигидропиридин-3-ил; хроманил, например, хроман-4-ил; азабициклононанил, например, азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил; оксабициклогептанил, например, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил; или оксабициклооктанил, например, 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил. Например, в различных вариантах реализации предложенное соединение представлено любой из формул (II-A-6a), (II-A-6b), (II-A-6c), (II-A-6d), (II-A-6e), (II-A-6f), (II-A-6g), (II-A-6h), (II-A-6i), (II-A-6j), (II-A-6k), (II-A-6l) или (II-A-6m).

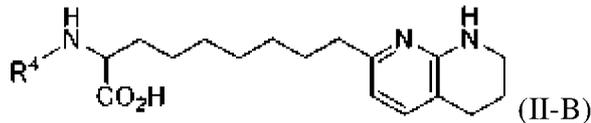




Такие насыщенные или ненасыщенные 3-12-членные моноциклические гетероциклические группы содержат до четырех заместителей, предусмотренных в данном документе для R^{12} , например, в некоторых вариантах реализации: C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OR^{16}$, C_6-C_{14} арилом, 5-10-членным гетероарилом, $-NR^{16}R^{17}$ или $-NR^{16}C(O)OR^{18}$; $-C(O)R^{13}$; $-C(O)OR^{13}$; $-S(O)_2R^{13}$; циано; галоген; C_6-C_{14} арил; и/или 5-10-членный гетероарил, где R^{13} , R^{16} , R^{17} и R^{18} являются такими, как описано в данном документе для формул (I) или (A). В некоторых вариантах реализации такие насыщенные или ненасыщенные 3-12-членные моноциклические гетероциклические группы содержат до четырех заместителей, предусмотренных в данном документе для R^{12} , например, в некоторых вариантах реализации: C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный галогеном, $-OH$, фенилом, 5-10-членным гетероарилом, $-NH_2$ или $-NH-C(O)O-C_1-C_6$ алкилом; $-C(O)-C_1-C_6$ алкилен- $O-C_1-C_6$ алкил; $-C(O)-O-C_1-C_6$ алкил; $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкил; $-S(O)_2-(C_6-C_{14}$ арил); циано; галоген; C_6-C_{14} арил; и/или 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации азетидинильная группа замещена, где это возможно, например, N -бензилом, 3-метилом и/или N - t BOC. В некоторых вариантах реализации пирролидинильная группа содержит, где это возможно, до четырех заместителей: 2- Me , 3- Me , 5- Me , N -(3-метоксипропаноил), N -фенил, N -бензил, N -пиридилил, N -(пиридин-3-ил)метил, N -(пиридин-4-ил)метил, N -(пиримидин-2-ил)метил, N -(пиримидин-4-ил)метил и/или $N-SO_2Ph$. В различных вариантах реализации тетрагидрофуранильная группа

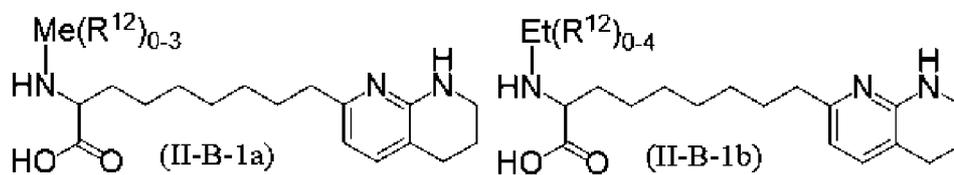
содержит до трех заместителей Me, например, 3-Me. В некоторых вариантах реализации тиазолидинильная группа замещена, например, группой 5,5-ди-Me и/или N-SO₂Ph. В некоторых вариантах реализации пиперидинильная группа содержит, где это возможно, до четырех заместителей: 3-Me, 4-Me, 3,3-ди-F, 2,6-ди-Me, N-(3-метоксипропаноил), N-ацетил, N-трет-бутилкарбонил, N-tBOC, N-CH₃SO₂, 4-CF₃, N-(3-фторпропил), N-(3,3,3-трифторпропил), 4-(2,2-дифторэтил) и/или N-(1-метилпиразол-4-ил)метил. В некоторых вариантах реализации тетрагидропиранильная группа содержит, где это возможно, до четырех заместителей: 2-Me, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 4-НОСН₂-, 4-NH₂СН₂-, 4-CN, 4-CF₃, 4-F, 4-фенил и/или 4-tBOC-NH-метил. В некоторых вариантах реализации тетрагидропиран-4-ильная группа замещена в соответствии с одним из: 2-Me, 2,2-ди-Me, 2,2,6,6-тетра-Me, 3-Me, 4-Me, 6-Me, 4-НОСН₂-, 4-CF₃, 4-F или 4-фенила. В различных вариантах реализации морфолино-группа замещена алкилом, например, метилом, таким как 3,5-диметил, и/или tBOC, например, N-tBOC.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (II), где G представляет собой -R⁴, указанное соединение имеет формулу (II-B):



или его соль, где R⁴ является таким, как определено для формулы (I). Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

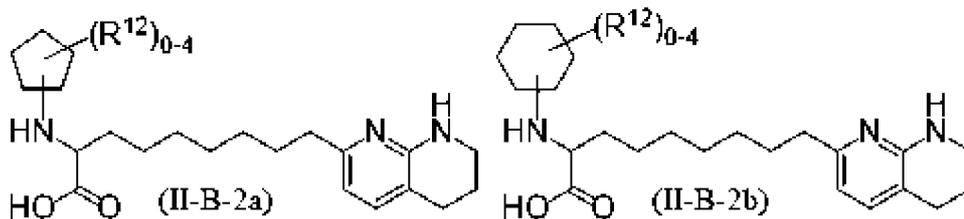
Например, в различных вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-B), группа, представленная обозначением R⁴, представляет собой C₁-C₆ алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей до четырех групп R^{4a}, которые представляют собой, если это возможно, оксо или группу R¹², как описано в данном документе для формул (I) или (A). Пригодные алкильные группы включают, например, метил или этил. Например, указанное соединение представлено любой из формул (II-B-1a) или (II-B-1b).



Пригодные заместители для таких алкильных групп включают C₆-C₁₄ арил, галоген, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил. Например, этил замещен группой 1-Ph, 1-(тетрагидропиран-4-илом), F, например, 2,2,2-три-F, и/или 1-(пиридин-3-илом). Метил замещен, например, группой Ph, 4-метилтетрагидропиран-4-илом, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-илом, хинолин-4-илом, хинолин-6-илом или хинолин-8-илом.

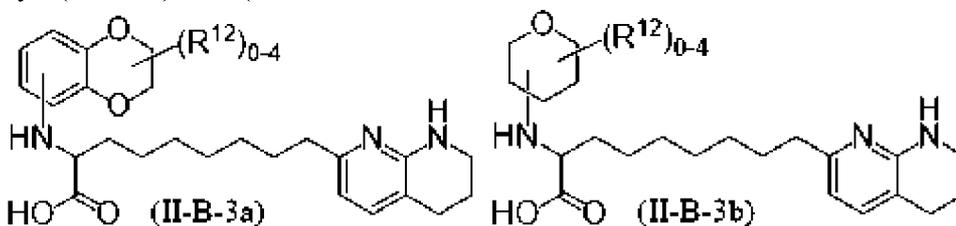
В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-B), группа, представленная обозначением R⁴, представляет собой C₃-C₈ циклоалкил,

необязательно содержащий в качестве заместителей до четырех групп R^{4b} , которые представляют собой, если это возможно, оксо или группу R^{12} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Пригодные циклоалкильные группы включают, например, циклопентил или циклогексил. Например, указанное соединение представлено любой из формул (II-B-2a) или (II-B-2b).

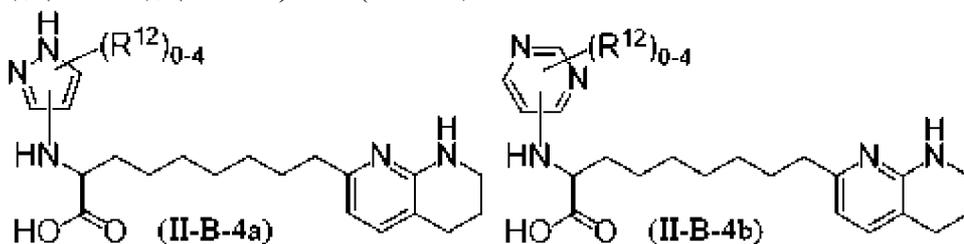


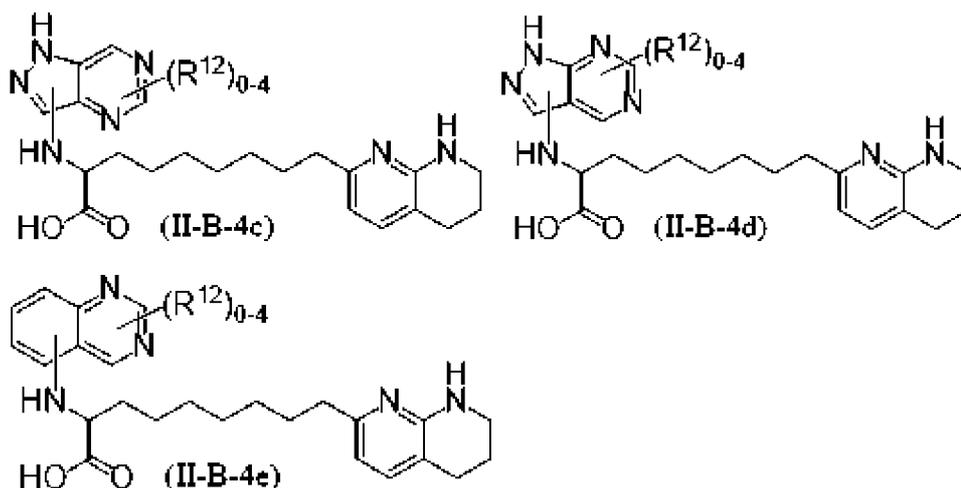
Пригодные заместители для таких циклоалкильных групп включают оксо, C_6 - C_{14} арил, галоген, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил. Например, заместители включают метил, этил, Ph, тетрагидропиран-4-ил, F, Cl, пиридин-3-ил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-6-ил или хинолин-8-ил.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-B), группа, представленная обозначением R^4 , представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно содержащий в качестве заместителей до четырех групп R^{4c} , которые представляют собой, если это возможно, оксо или группу R^{12} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Например, указанное соединение представлено любой из формул (II-B-3a) или (II-B-3b).



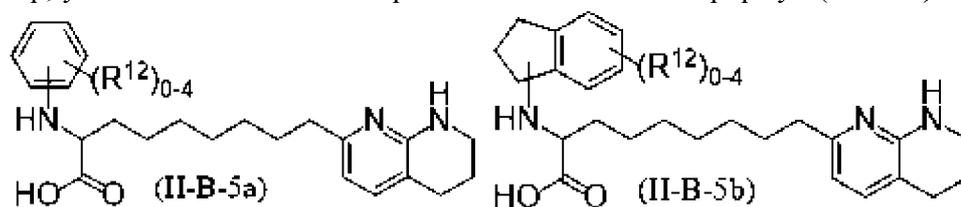
В некоторых вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-B), группа, представленная обозначением R^4 , представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно содержащий в качестве заместителей до четырех групп R^{4e} , которые представляют собой, если это возможно, оксо или группу R^{12} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Пригодные гетероарильные группы включают, например, пиразолил, например, пиразол-4-ил; пиримидинил, например, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил; хиназолинил, например, хиназолин-4-ил; или пиразолил, например, пиразол-4-ил. Например, указанное соединение представлено любой из формул (II-B-4a), (II-B-4b), (II-B-4c), (II-B-4d) или (II-B-4e).





Пригодные заместители для таких гетероарильных групп включают C_1 - C_6 алкил, $-NR^{14}R^{15}$, $-S(O)_2R^{13}$, галоген, 3-12-членный гетероцикл и/или 5-10-членный гетероарил, где R^{13} , R^{14} и R^{15} являются такими, как описано в данном документе для формул (I) или (A). В некоторых вариантах реализации пригодные заместители для таких гетероарильных групп включают C_1 - C_3 алкил, $-NH-C_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкил, галоген, 3-10-членный гетероцикл и/или 5-10-членный гетероарил. Например, заместители для пиразолила включают, например, 1-Me (т.е., N-Me), 3-Me или 5-Me. Заместители для пиримидинила включают, например, 6-NMe₂, 6-SO₂-пропил, 6-(пирролидин-1-ил), 6-(морфолин-1-ил), 4-(4,4-дифторпиперидин-1-ил), 5-(пиридин-3-ил) и/или 5-(пиридин-4-ил). Пригодные заместители для хинолинила включают галоген, например, 8-Br.

В различных вариантах реализации соединения, представленного формулой (II-B), группа, представленная обозначением R^4 , представляет собой C_6 - C_{14} арил, необязательно содержащий в качестве заместителей до четырех групп R^{4d} , которые представляют собой, если это возможно, оксо или группу R^{12} , как описано в данном документе для формул (I) или (A). Пригодные арильные группы включают, например, фенил, инданил или инденил. Например, указанное соединение представлено любой из формул (II-B-5a) или (II-B-5b).



Пригодные заместители для таких арильных групп включают оксо (например, для насыщенных атомов углерода инданила или инденила), C_6 - C_{14} арил, галоген, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил. Например, заместители включают метил, этил, Ph, тетрагидропиран-4-ил, F, Cl, пиридин-3-ил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил, хинолин-4-ил, хинолин-6-ил или хинолин-8-ил.

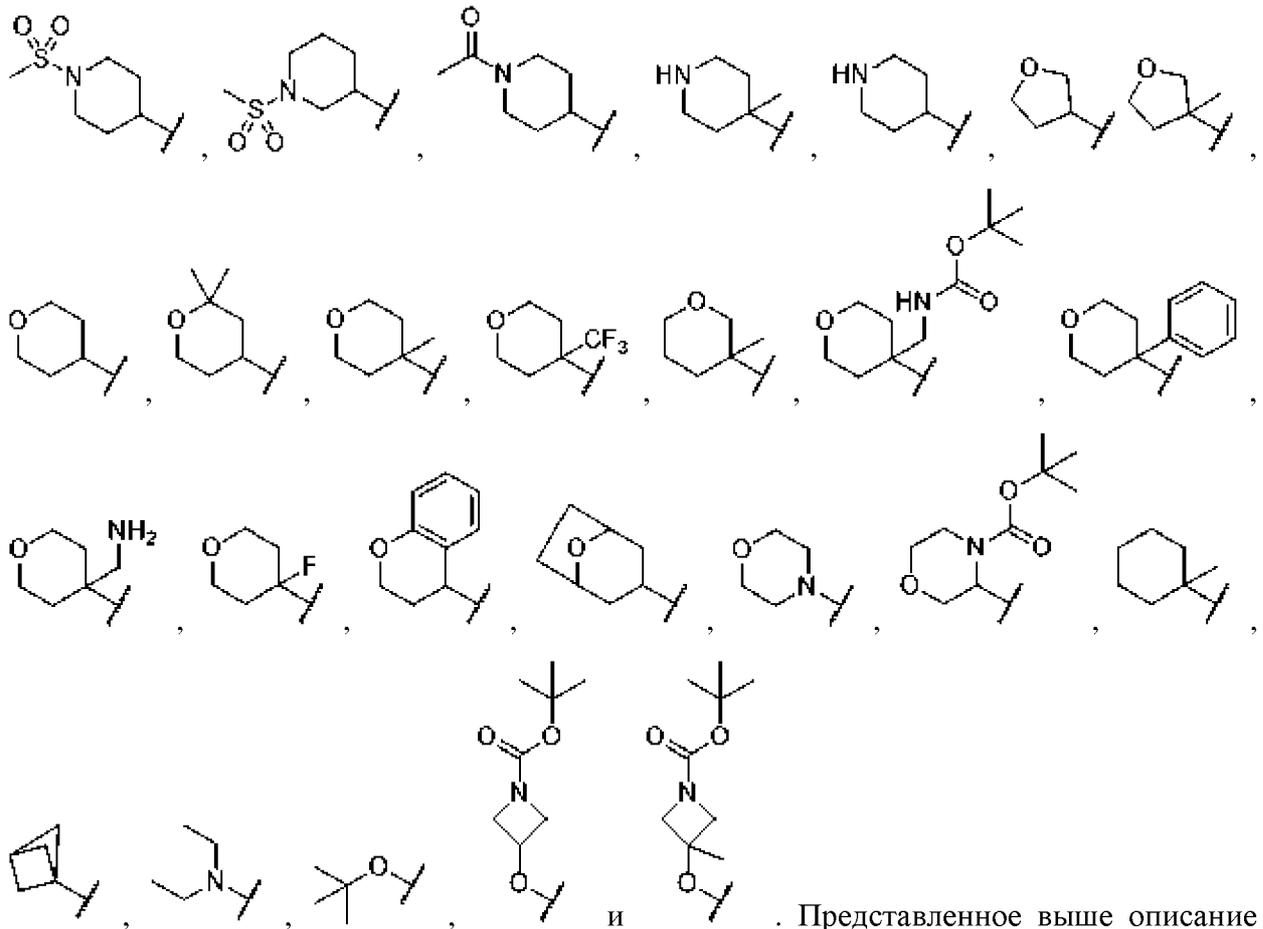
Также предложено соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой $-C(O)R^3$. В одном варианте G представляет собой $-C(O)R^3$, где R^3 представляет собой C_1 -

С₆ алкил, замещенный 0-5 группами R^{3d} (например, R³ замещен С₄-С₅ алкилом или С₁-С₃ алкилом, замещенным 0-5 группами R^{3d}). В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}. В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой -OR¹³ (например, R¹³ представляет собой водород или С₁-С₆ алкил). В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой С₆-С₁₄ арил, замещенный 0-5 галогенами (например, R^{3d} представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный 1-4 галогенами). В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 2-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой незамещенный фенил, и по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой OR¹³. В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой 3-12-членный гетероцикл, замещенный 0-5 группами -C(O)OR¹⁶ (например, R^{3d} представляет собой пирролидинил, замещенный по меньшей мере одной группой -C(O)OR¹⁶). В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой 3-12-членный гетероцикл, замещенный 0-5 группами -C(O)OR¹⁶ (например, R^{3d} представляет собой пирролидинил, замещенный по меньшей мере одной группой -C(O)OR¹⁶), где R¹⁶ представляет собой С₁-С₄ алкил. В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 0-5 группами R^{12a} (например, R^{3d} представляет собой незамещенный пиридинил). В другом варианте G представляет собой -C(O)R³, где R³ представляет собой С₁-С₃ алкил, замещенный 1-5 группами R^{3d}, причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой -S(O)₂R¹³, -NR¹³S(O)₂R¹⁴ или -S(O)₂NR¹⁴R¹⁵. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

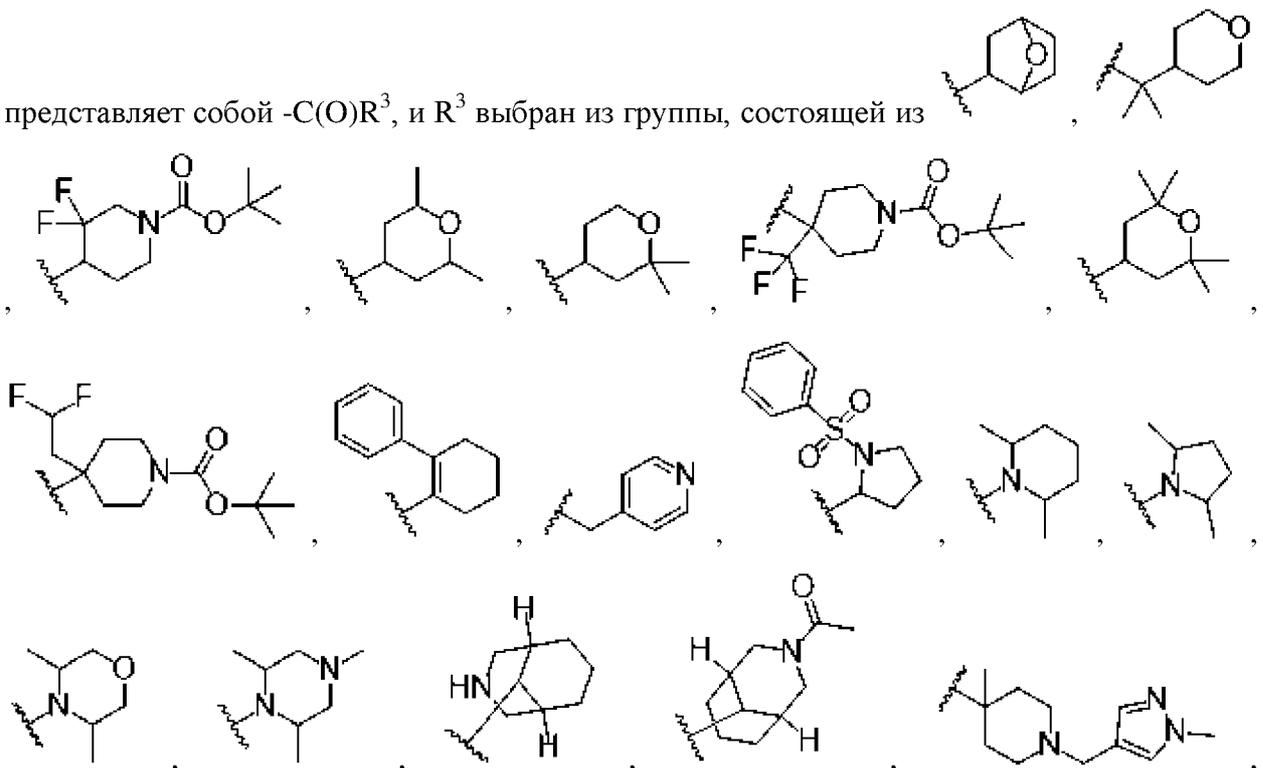
Также предложено соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой -C(O)R³, и R³ представляет собой С₃-С₈ циклоалкил, замещенный 0-5 группами R^{3e} (например, R³ представляет собой циклогексанил, замещенный 0-5 С₁-С₃ алкилами, или R³ представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил). Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

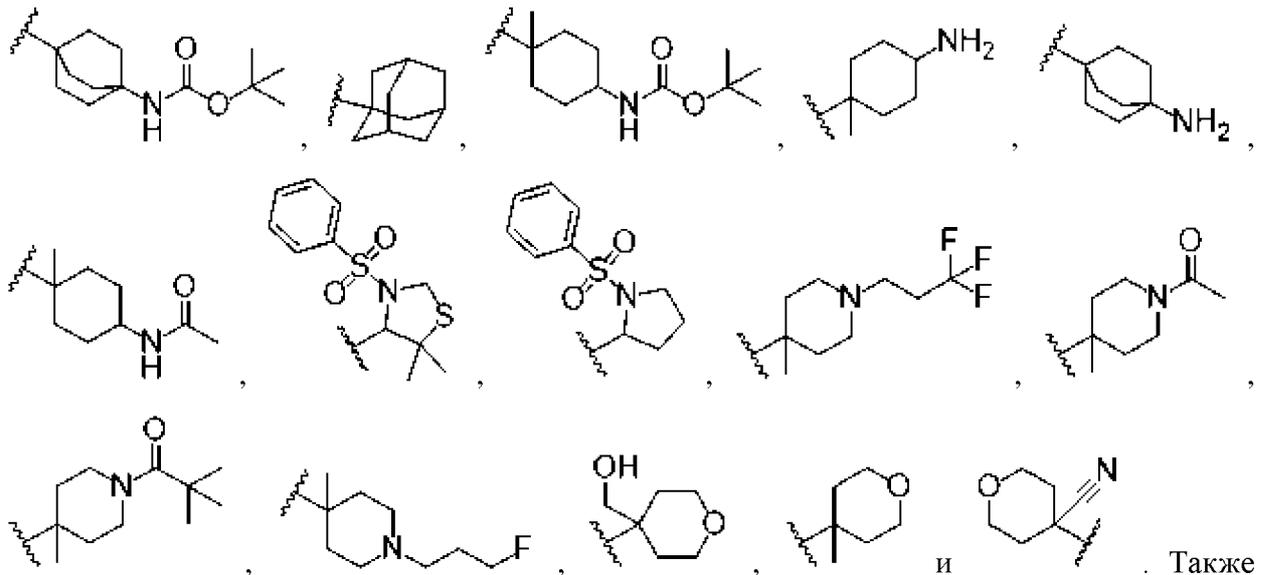
В другом варианте реализации также предложено соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой -C(O)R³, и R³ представляет собой 3-12-членный гетероцикл (такой как 4-6-членный гетероцикл, например, азетидинил,

пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил или морфолинил), который независимо замещен 0-5 группами R^{3f} . В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , причем по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 фрагментами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)OR^{18}$, 5-10-членного гетероарила и C_6 - C_{14} арила, причем указанный 5-10-членный гетероарил и C_6 - C_{14} арил для R^{3f} независимо замещены 0-5 группами R^{12b} . Следует понимать, что в таких вариантах реализации, в которых R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , где по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 фрагментами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)OR^{18}$, 5-10-членного гетероарила и C_6 - C_{14} арила, если R^{3f} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 1-5 фрагментами, выбранными из группы, состоящей из 5-10-членного гетероарила и C_6 - C_{14} арила, то такой 5-10-членный гетероарил и C_6 - C_{14} арил могут быть дополнительно независимо замещены 0-5 группами R^{12b} . В одном аспекте вышеуказанного варианта реализации по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой C_1 - C_2 алкил, замещенный 0-5 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHC(O)O$ -трет-бутилами, пиридинами, пиримидинами или фенилами. В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , причем по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6 - C_{14} арил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{12a} . В одном аспекте вышеуказанного варианта реализации по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил или незамещенный C_6 - C_{14} арил. В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6 - C_{14} арил, каждый из которых независимо замещен 1-5 группами R^{12a} . В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой пиридинил или фенил, каждый из которых независимо является необязательно замещенным. В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой замещенный пиридинил или замещенный фенил. В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой незамещенный пиридинил или незамещенный фенил. В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , причем по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$ или $-S(O)_2R^{13}$. В одном аспекте вышеуказанного варианта реализации R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 группами $-OR^{18}$, где R^{18} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 атомами дейтерия, галогена или оксо-группами. В другом аспекте вышеуказанного варианта реализации R^3 замещен двумя или более группами R^{3f} , причем каждая группа R^{3f} независимо выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C(O)R^{13}$ и $-C(O)OR^{13}$. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).



Также предложено соединение формулы (A) или (I), или его соль, где G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 выбран из группы, состоящей из





Также предложено соединение формулы (A) или (I), или его соль, где G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 выбран из группы, состоящей из всех предшествующих структур, изображенных в данном абзаце. Также предложены варианты реализации, в которых любой один или более атомов водорода в любой из предшествующих структур, изображенных в данном параграфе, являются обогащенными, например, замененными на атом(ы) дейтерия или атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы являются пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах заменен на ^{13}C .

Также предложено соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил (такой как C_1 - C_2 алкил), замещенный 0-5 группами R^{4a} , причем если R^4 замещен 1-5 группами R^{4a} , то по меньшей мере одна группа

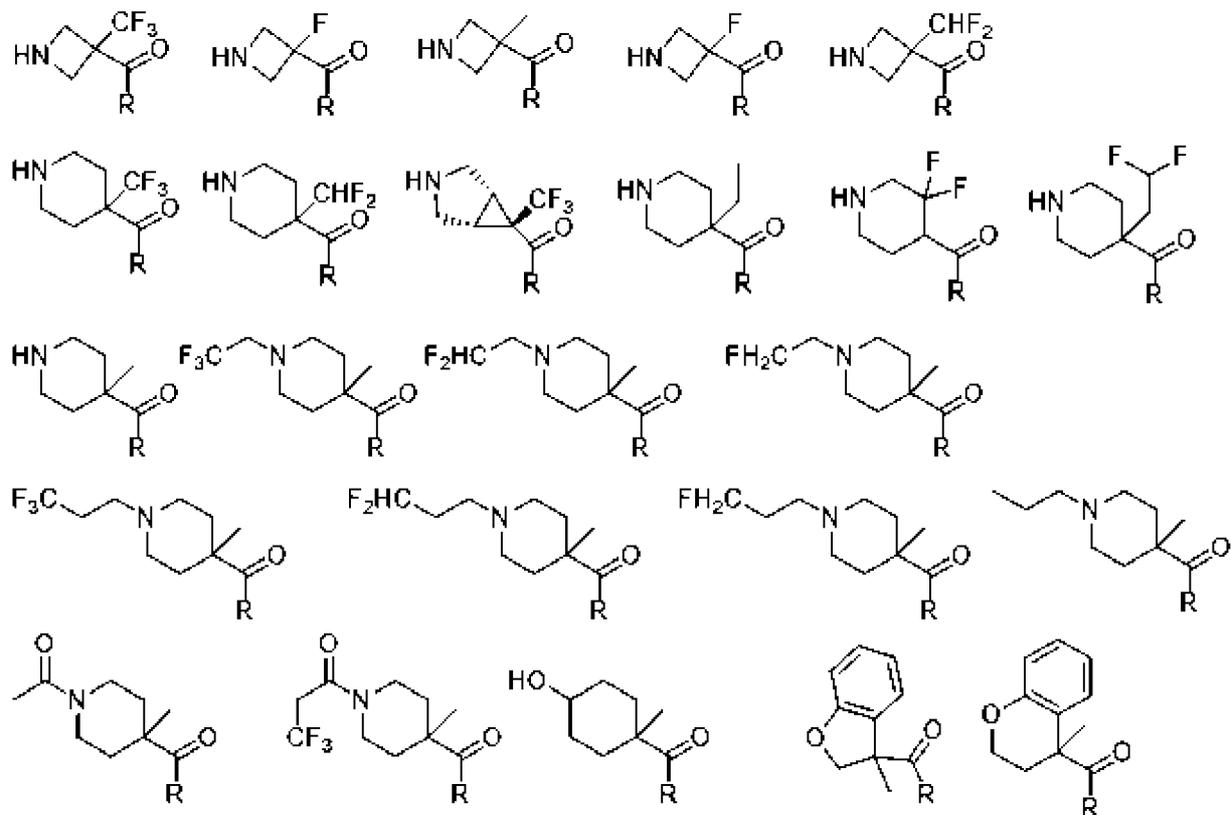
R^{4a} представляет собой 3-12-членный гетероцикл (такой как 10-членный гетероцикл, например, бензо-1,4-диоксан), 5-10-членный гетероарил (такой как 9-10-членный гетероарил, например, хинолин или пирролопиридин) или C_6-C_{14} арил (такой как C_6 арил, например, фенил), каждый из которых независимо замещен 0-5 (например, 0 или 1) группами R^{12a} . Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

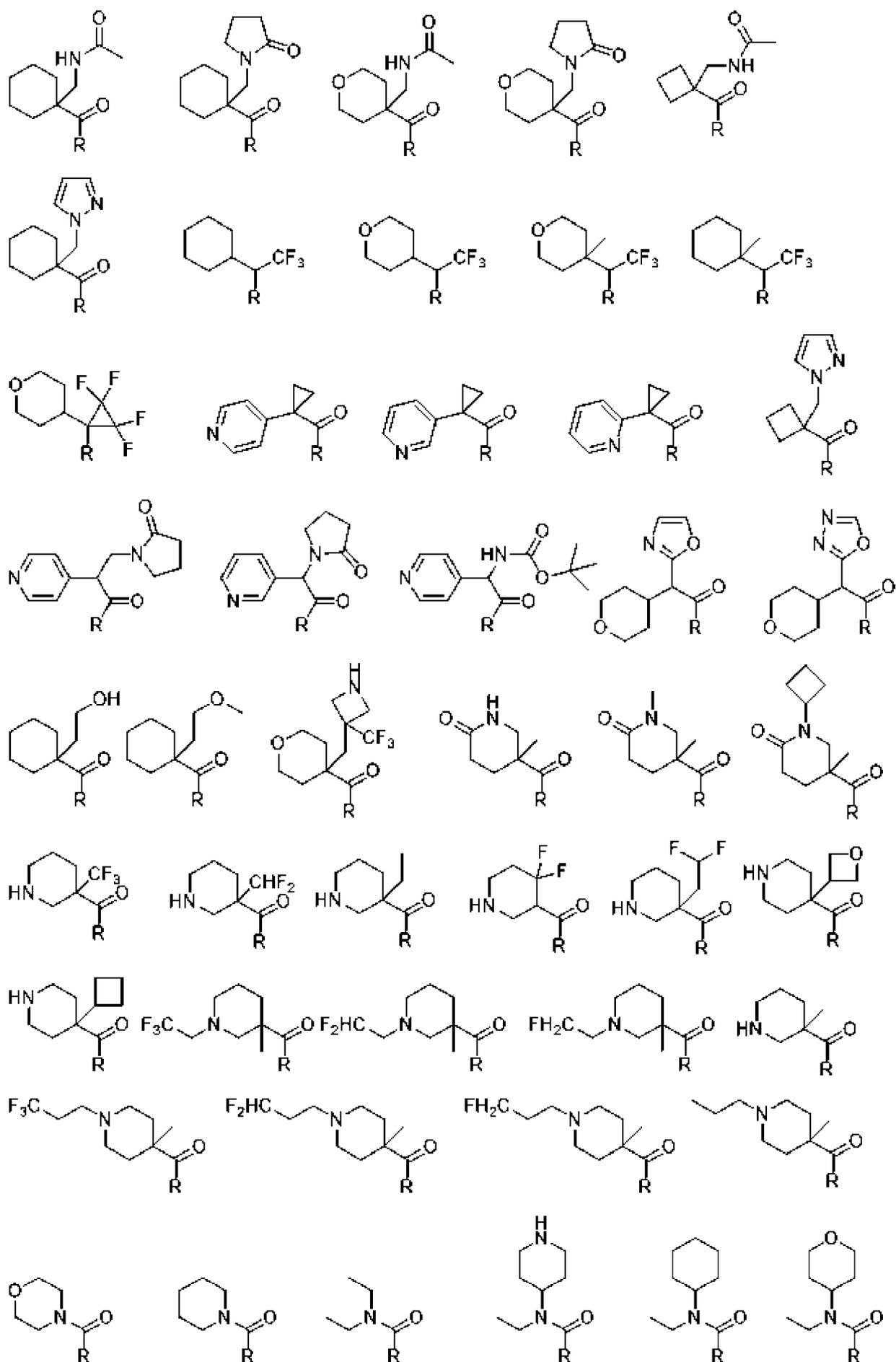
Также предложено соединение формулы (I) или его соль, где G представляет собой R^4 , и R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил (например, пиримидин, такой как пиримидин-4-ил или пиримидин-2-ил), замещенный 0-5 (например, 0-3) группами R^{4e} . В одном варианте указанный 5-10-членный гетероарил (например, пиримидин, такой как пиримидин-4-ил или пиримидин-2-ил) для R^4 является незамещенным. В другом варианте 5-10-членный гетероарил для R^4 замещен 1-5 группами R^{4e} . В другом варианте указанный 5-10-членный гетероарил замещен 1-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой C_1-C_6 алкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, $-NR^{14}R^{15}$ или $-S(O)_2R^{13}$, и указанный C_1-C_6 алкил, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил для R^{4e} независимо замещены 0-5 группами R^{12a} . В другом варианте указанный 5-10-членный гетероарил замещен 1-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой C_1-C_4 алкил, 5-6-членный гетероцикл или 6-членный гетероарил, каждый из которых независимо замещен 0-5 галогенами. В любом из указанных аспектов R^{4e} , в одном варианте, представляет собой метил, дифторметил, трифторметил, трет-бутил, пирролидин, морфолин или необязательно замещенный пиперидин. В другом варианте указанный 5-10-членный гетероарил для R^4 замещен 2-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой метил, и по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой трифторметил. В другом варианте R^4 представляет собой хиназолин или пиролопиримидин, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{4e} (например, незамещенный хиназолин, незамещенный пиролопиримидин, хиназолин, замещенный 1-5 группами R^{4e} , или пиролопиримидин, замещенный 1-5 группами R^{4e}). В другом варианте R^4 представляет собой хиназолин или пиролопиримидин, замещенный 1-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой C_1-C_6 алкил или галоген. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

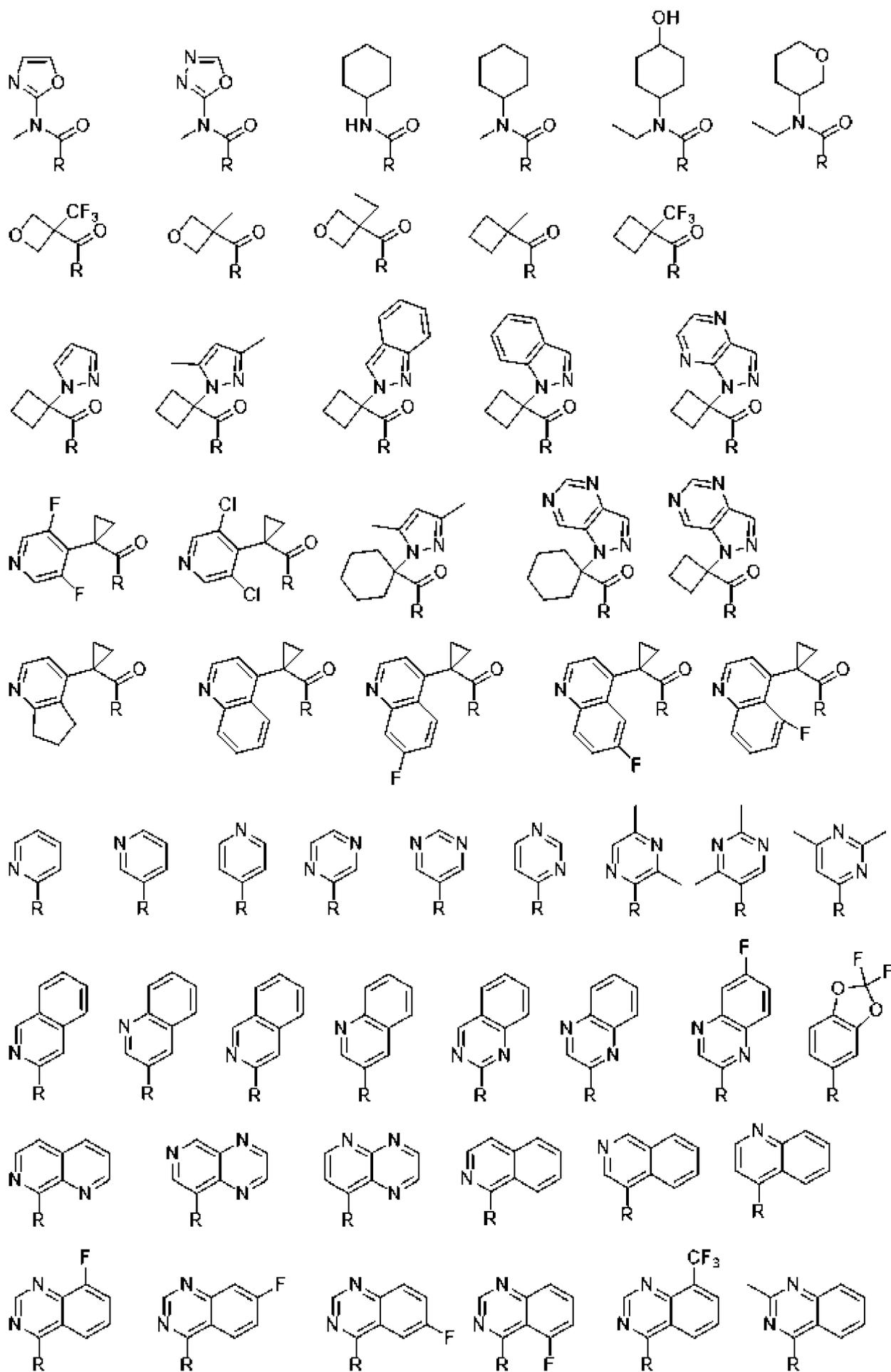
Если предусмотрен фрагмент, следует понимать, что указанный фрагмент может быть присоединен к остальной части структуры в любом доступном положении. Например, 2-метилпиридин может быть присоединен к остальной части структуры в 3-, 4-, 5- или 6-положении (т.е. 2-метилпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метилпиридин-5-ил или 2-метилпиридин-6-ил, соответственно).

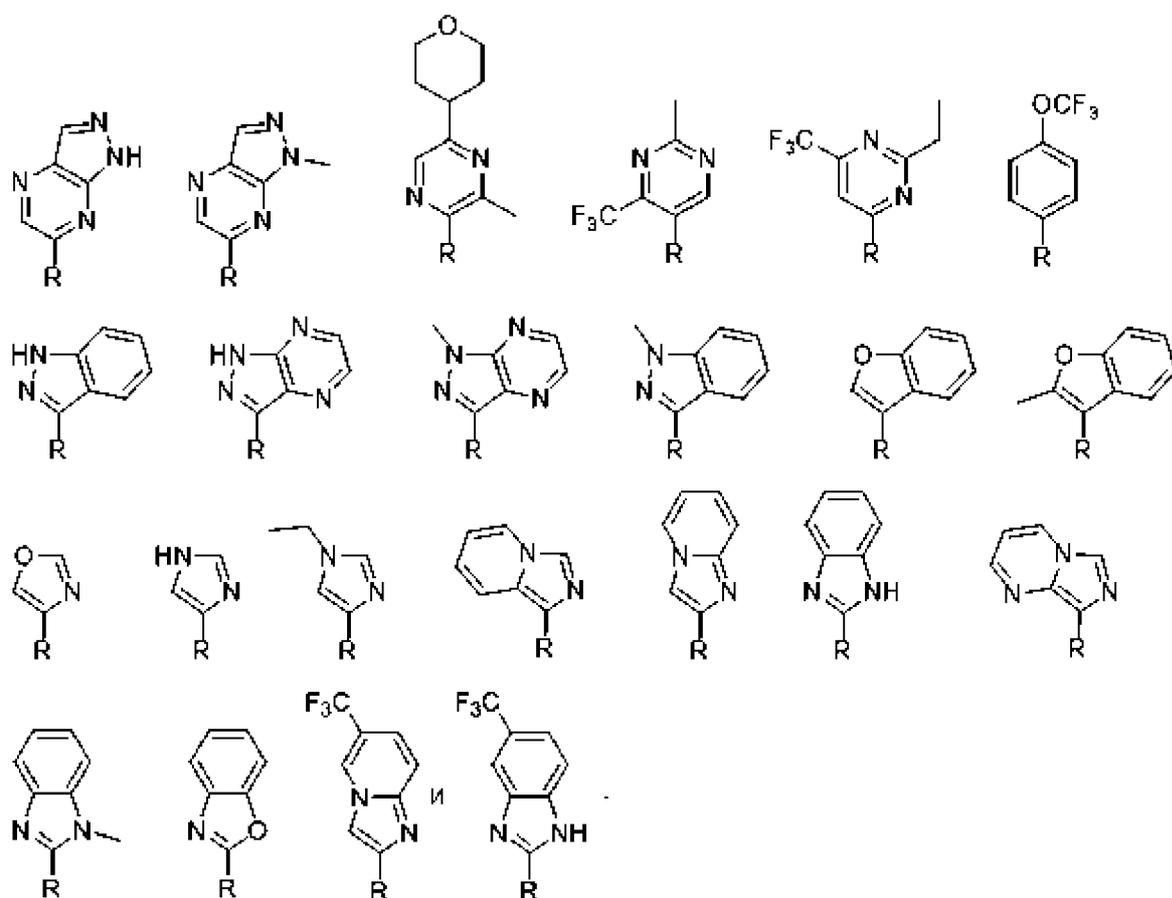
вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы являются пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах заменен на ^{13}C .

Также предложено соединение формулы (I) или его соль, где G выбран из группы, состоящей из:









Во фрагментах, перечисленных выше, R означает точку присоединения к атому N исходной молекулы. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A). Также предложены варианты реализации, в которых любой один или более атомов водорода в любой из предшествующих структур, изображенных в данном параграфе, являются обогащенными, например, замененными на атом(ы) дейтерия или атом(ы) трития. Например, в некоторых вариантах реализации каждый атом водорода, связанный с кольцевым атомом углерода в вышеуказанных группах, заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Каждый атом водорода, связанный с ациклическим атомом углерода в вышеуказанных группах, например, с метильным или метокси-атомом углерода, заменен на соответствующий изотоп, например, дейтерий или тритий. Кроме того, например, вышеуказанные группы являются пердейтерированными, если каждый атом водорода заменен на дейтерий, или пертритированными, если каждый атом водорода заменен на тритий. В некоторых вариантах реализации один или более кольцевых атомов углерода в вышеуказанных группах заменены на ^{13}C . Например, в полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода в кольце, напрямую связанном с остальной частью соединения, заменены на ^{13}C . В полициклических кольцах в вышеуказанных группах один или более кольцевых атомов углерода заменены на ^{13}C в кольце, которое является заместителем или конденсировано с кольцом, связанным с

остальной частью соединения. Кроме того, например, каждый кольцевой атом углерода в вышеуказанных группах заменен на ^{13}C .

Иллюстративные соединения представлены в **таблице 1 на Фиг. 1**.

Иллюстративные соединения перечислены в **таблице 1 на Фиг. 1**, например, в различных вариантах реализации, **соединения № 1-77**, **соединения № 78-124**, и **соединения № 1-124**.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер.

В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер. В некоторых вариантах реализации предложено соединение, выбранное из **соединений № 1-124 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации соединение представляет собой соль соединения, выбранного из **соединений № 1-124 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер.

В одном варианте реализации соединение, подробно описанное в данном документе, выбрано из группы, состоящей из: (2-пиваламидо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-этилбутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(морфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-фенилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-бензилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-метил-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(2-(пиридин-4-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиримидин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-(2-хлорфенил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-бензилазетидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(3-метоксипропаноил)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(метилсульфонил)бутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-гидрокси-2-фенилацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3,3-диэтилуреидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метоксибутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(((1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-[(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)оксикарбониламино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(1-ацетилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-сульфамойлпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-(метилсульфонамидо)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-метилциклогексанкарбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(хроман-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-

(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(пропилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(пиримидин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((8-бромхиназолин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(бензиламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((хинолин-4-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((хинолин-6-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((хинолин-8-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-

тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(2-(пиридин-4-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(((1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)амино)нонановой кислоты; 2-(2,6-диметилпиперидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метил-1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(адамантан-1-карбониламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-амино-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-ацетамидо-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(5,5-диметил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-[(1-ацетил-4-метил-пиперидин-4-карбонил)амино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метил-1-пивалоилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-

2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 5,5-дифтор-2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-[[2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил]амино]нонановой кислоты; и 2-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; или его соль.

В одном варианте соединения, подробно описанное в данном документе, выбрано из группы, состоящей из: (S)-2-пиваламидо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(2-этилбутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-фенилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(2-метил-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(2-(пиридин-4-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(пиримидин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(2-(2-хлорфенил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-бензилазетидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((2S,3S)-1-(3-метоксипропаноил)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-(метилсульфонил)бутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетидамино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-2-гидрокси-2-фенилацетидамино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(3,3-диэтилуреидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-метоксибутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)нонановой кислоты; (S)-2-(((1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-[(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)оксикарбониламино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; (S)-2-(1-ацетилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(3-сульфамойлпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(3-(метилсульфонамидо)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; (S)-2-((1R,3s,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1R,3r,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(1-метилциклогексанкарбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-хроман-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-хроман-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-

тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (R)-2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((6-(пропилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((6-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(пиримидин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((8-бромхиназолин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(бензиламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((хинолин-4-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((хинолин-6-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((хинолин-8-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((S)-1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-(7-

оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-((2R)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-((2S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(2-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-((2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)нонановой кислоты; (S)-2-(2-(пиридин-4-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((R)-1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)нонановой кислоты; (S)-2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((2S,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((2R,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((2R,6S)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксамидо)нонановой кислоты; (2S)-2-(3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1R,5S,9S)-3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((1R,5S,9R)-3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-

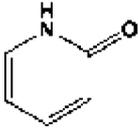
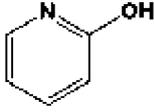
ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-(адамантан-1-карбониламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-амино-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-ацетидамино-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-((S)-5,5-диметил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (R)-2-((S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-2-[(1-ацетил-4-метил-пиперидин-4-карбонил)амино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-метил-1-пивалоилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-2-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (R)-5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (S)-5,5-дифтор-2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; (2S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-[[1(S)-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил]амино]нонановой кислоты; (2S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-[[1(R)-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил]амино]нонановой кислоты; и (S)-2-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; или его соль.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из одного или более соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации предложенная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более соединений № 1-77. В одном аспекте предложенная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное

из группы, состоящей из одного или более **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более **соединений № 1-77 на Фиг. 1**. В некоторых вариантах реализации предложена композиция, такая как фармацевтическая композиция, и указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из одного или более **соединений № 1-124 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомер (включая смесь двух или более стереоизомеров), или его соль. В некоторых вариантах реализации указанная композиция содержит соединение, выбранное из группы, состоящей из соли одного или более **соединений № 1-124 в таблице 1 на Фиг. 1**. В одном аспекте указанная композиция представляет собой фармацевтическую композицию, которая дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение включает также все соли соединений, описанных в данном документе, такие как фармацевтически приемлемые соли. Настоящее изобретение также включает любые или все стереохимические формы, включая любые энантиомерные или диастереомерные формы, и любые таутомеры или другие формы описанных соединений. Если в химической структуре или названии в явном виде не указана стереохимия, то такая структура или название включает все возможные стереоизомеры изображенного соединения. Кроме того, если изображена конкретная стереохимическая форма, то следует понимать, что другие стереохимические формы также описаны и предусмотрены данным изобретением. В настоящее изобретение включены также все формы соединений, такие как кристаллические или некристаллические формы соединений. Также следует понимать, что данное описание включает пролекарства, сольваты и метаболиты предложенных соединений. Предусмотрены также композиции, содержащие соединение по данному изобретению, такие как композиции по существу чистого соединения, включая его конкретную стереохимическую форму. Данное изобретение включает также композиции, содержащие смесь соединений по данному изобретению в любом соотношении, включая смеси двух или более стереохимических форм соединения по данному изобретению в любом соотношении, такие как рацемические, нерацемические, энантиомерно обогащенные и скалемические смеси соединений. Если в соединении присутствует один или более фрагментов третичного амина, то предложены и описаны также N-оксиды. Химическая структура, которая может быть изображена в виде разных таутомеров, считается ароматической, если любой из таутомеров можно считать ароматическим.

Например, структура пиридин-2(1H)-она, , считается ароматической благодаря его таутомеру, 2-гидроксипиридину, .

Соединения, описанные в данном документе, являются ингибиторами интегрин $\alpha_V\beta_6$. В некоторых случаях желательно, чтобы соединение ингибировало другие интегрины, помимо интегрин $\alpha_V\beta_6$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$ и один или более из интегринов $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ и $\alpha_{11}\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_V\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$, интегрин $\alpha_V\beta_3$ и интегрин $\alpha_V\beta_5$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_2\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$, интегрин $\alpha_2\beta_1$ и интегрин $\alpha_3\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_6\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_7\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_{11}\beta_1$.

В некоторых случаях желательно избегать ингибирования других интегринов. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение является селективным ингибитором интегрин $\alpha_V\beta_6$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение по существу не ингибирует интегрин $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_V\beta_8$ и/или $\alpha_2\beta_3$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_4\beta_1$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_8$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_2\beta_3$. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_V\beta_8$ и интегрин $\alpha_4\beta_1$.

Данное изобретение также предусматривает формы соединений с изотопной меткой и/или изотопно обогащенные формы соединений, описанных в данном документе. Соединения по данному изобретению могут содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих эти соединения. В некоторых вариантах реализации соединение имеет изотопную метку, например, соединение формулы (I) с изотопной меткой или его варианты, описанные в настоящем документе, в которых один или более атомов заменены на изотоп того же элемента. Примеры изотопов, которые можно внедрять в соединения согласно настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C

^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Внедрение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), может давать определенное терапевтическое преимущество благодаря более высокой метаболической стабильности, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или снижение необходимых доз, и поэтому это может быть предпочтительным в некоторых случаях. Представленное выше описание вариантов реализации формулы (I) в равной степени относится к формуле (A) для обеспечения соответствующих вариантов реализации формулы (A).

Соединения по данному изобретению с изотопной меткой могут быть, в общем, получены стандартными способами и технологиями, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в сопроводительных примерах, с использованием подходящих реагентов с изотопной меткой вместо соответствующих реагентов без метки.

Данное изобретение также включает любые и все метаболиты любых описанных соединений. Метаболиты могут включать любые химические соединения, образующиеся в результате биотрансформации любого из описанных соединений, такие как промежуточные соединения и продукты метаболизма данного соединения.

Предложены изделия промышленного производства, содержащие соединение по данному изобретению или его соль, или сольват, в пригодном контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, наполненный шприц, пакет для внутривенного вливания и т.п.

Предпочтительно, соединения, подробно описанные в данном документе, перорально биодоступны. Однако соединения также могут быть составлены для парентерального (например, внутривенного) введения.

Одно или несколько соединений, описанных в данном документе, можно использовать для получения лекарственного средства посредством объединения указанного соединения или соединений в качестве активного ингредиента с фармакологически приемлемым носителем, известным в данной области техники. В зависимости от терапевтической формы лекарственного средства, носитель может быть представлен в различных формах.

Общие способы синтеза

Соединения по данному изобретению могут быть получены многими способами, описанными, в общих чертах, ниже и более конкретно описанными в следующих **примерах** (например, на **схемах**, представленных в приведенных ниже **примерах**). В следующих описаниях способов символы, используемые в изображенных формулах, следует понимать как представляющие собой те группы, которые описаны выше в отношении формул по данному изобретению.

Если необходимо получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров с использованием любого подходящего стандартного приема для разделения или выделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные можно получать посредством взаимодействия

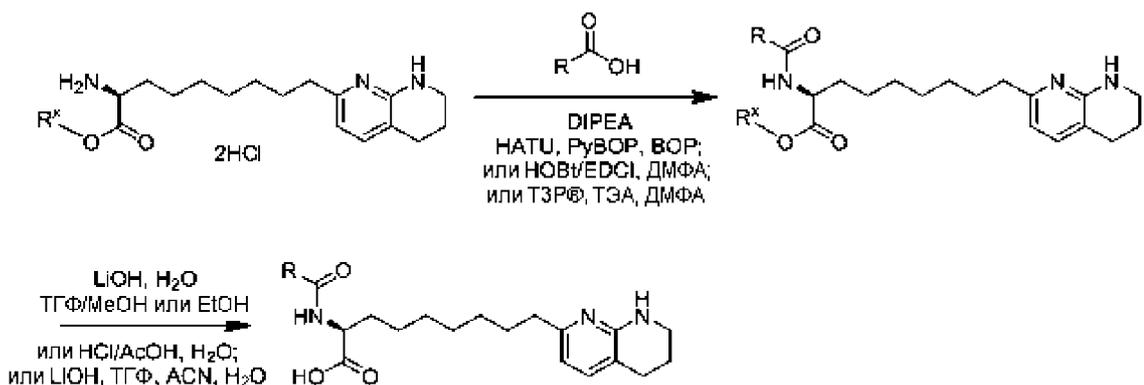
смеси энантимеров, например, рацемата, и соответствующего хирального соединения. Затем можно разделить диастереомеры любыми стандартными способами, например, кристаллизацией, и выделить требуемый энантиомер. В другом способе разделения рацемат может быть разделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если необходим определенный энантиомер, он может быть получен с использованием соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из описанных способов.

Если необходимо получить конкретный изомер соединения или необходимо иным образом очистить продукт реакции, можно также использовать хроматографию, перекристаллизацию и другие стандартные способы разделения с промежуточными соединениями или конечными продуктами.

Предусмотрены также сольваты и/или полиморфы соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, и часто образуются в процессе кристаллизации. Образуются гидраты, если растворителем является вода, или образуются алкоголяты, если растворителем является спирт. Полиморфы включают различные способы кристаллической упаковки одного и того же элементарного состава соединения. Полиморфы обычно имеют разные диаграммы рентгеновской дифракции, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и/или растворимость. Преобладание одной кристаллической формы может быть обусловлено различными факторами, такими как растворитель, использованный для перекристаллизации, скорость кристаллизации и температура хранения.

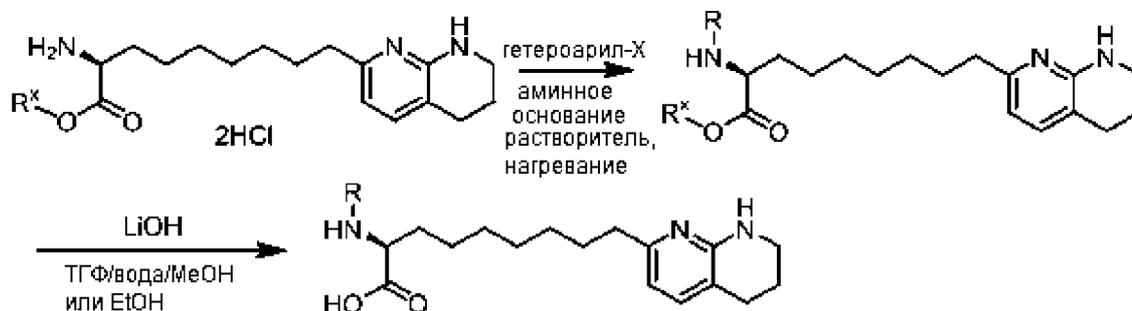
Соединения, предложенные в данном документе, могут быть получены в соответствии со **схемами, способами получения и примерами**. Условия реакций для превращений, изображенных на следующих **схемах**, представлены в следующих **способах получения**. Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой А**, где R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и R представляет собой R^3 в соответствии с определением для формулы (I).

Схема А



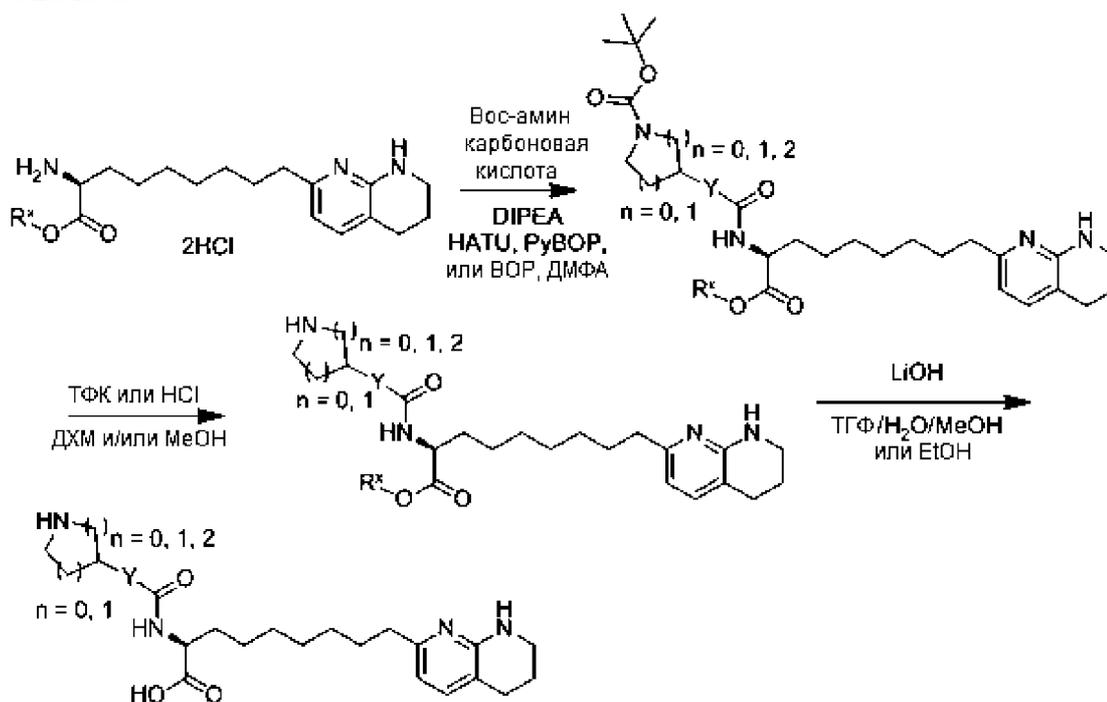
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой В**, где R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и R представляет собой R^4 в соответствии с определением для формулы (I).

Схема В



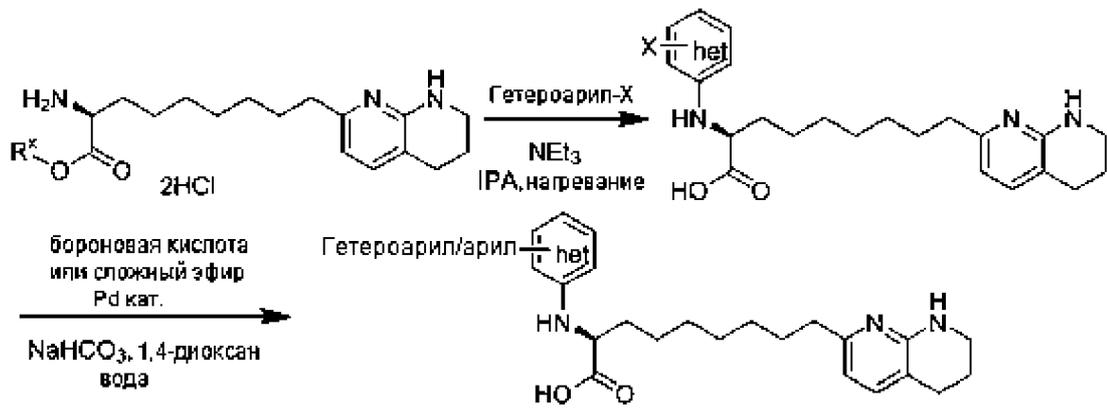
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой С**, где R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и Y означает часть молекулы, которая связывает фрагмент $-C(O)N(H)-$ данной молекулы с остальной частью фрагмента R^3 .

Схема С



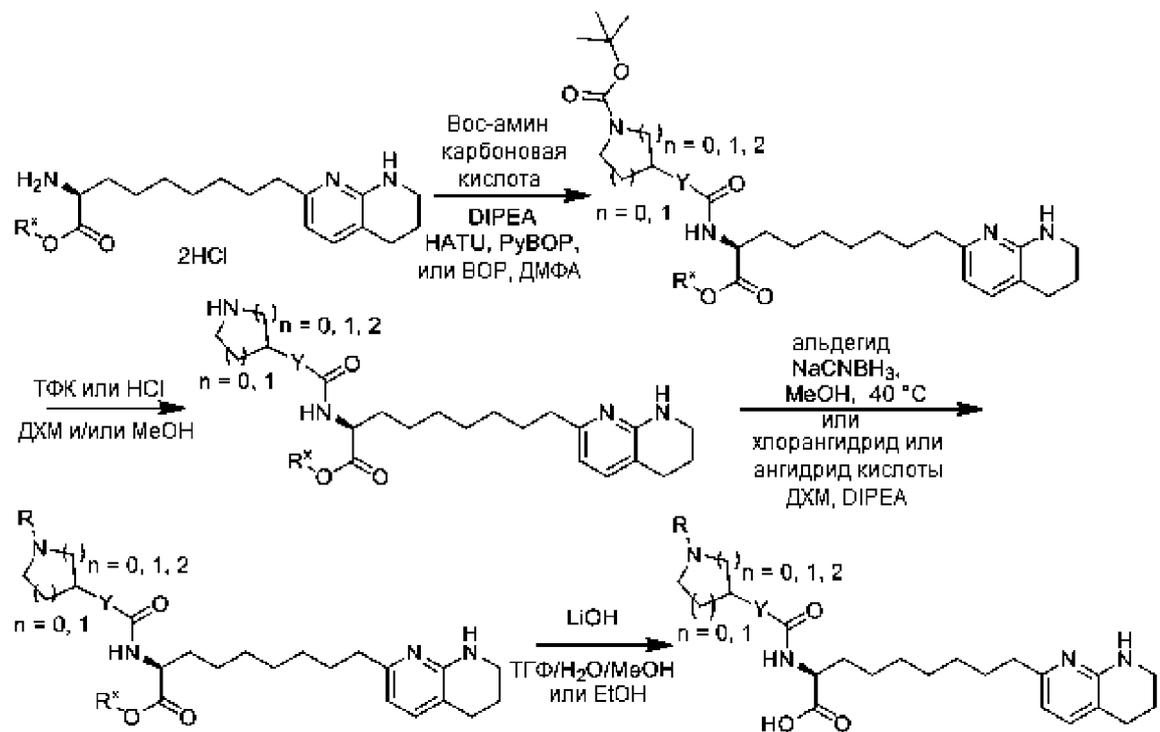
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой D**, где X представляет собой галогенид, и R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы. Следует понимать, что кольцо, содержащее описание Het, может быть любым гетероароматическим кольцом.

Схема D



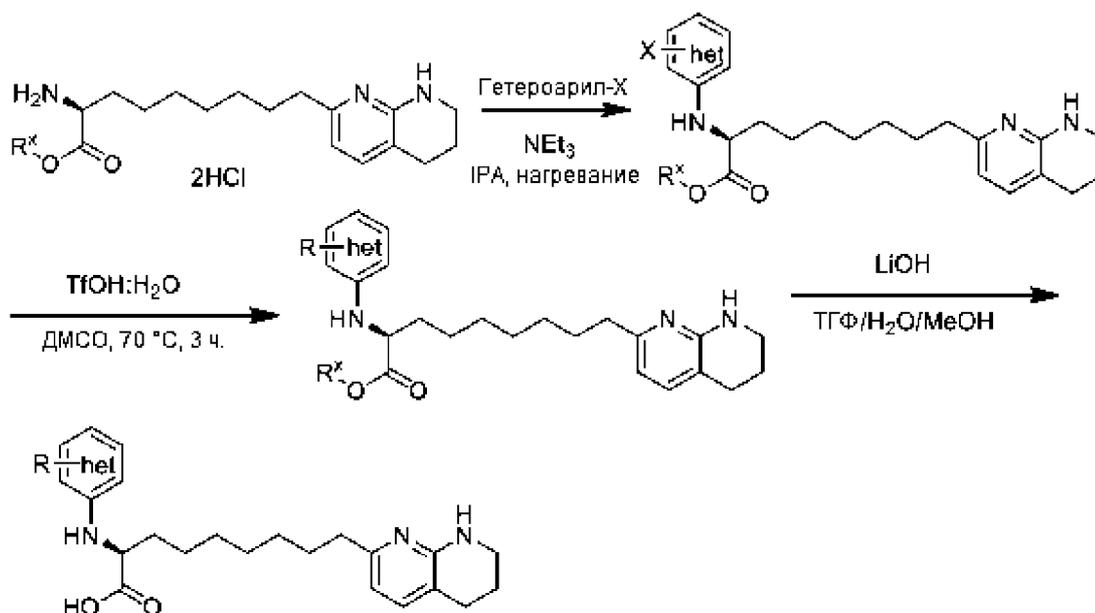
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой E**, где Y означает часть молекулы, которая связывает фрагмент -C(O)N(H)- данной молекулы с остальной частью фрагмента R³, и R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы.

Схема E



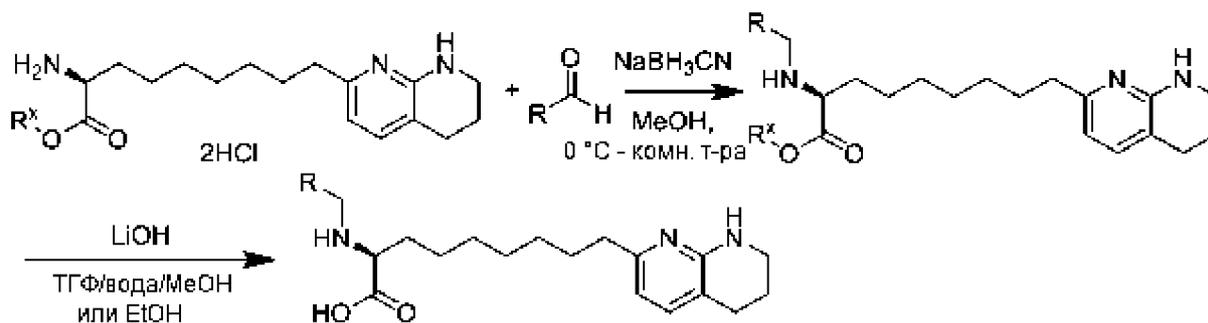
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой F**, где X представляет собой галогенид, R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и R представляет собой R^{4c} в соответствии с определением для формулы (I), или любые применимые варианты, подробно описанные в данном документе. Следует понимать, что кольцо, содержащее описание Het, может быть любым гетероароматическим кольцом.

Схема F



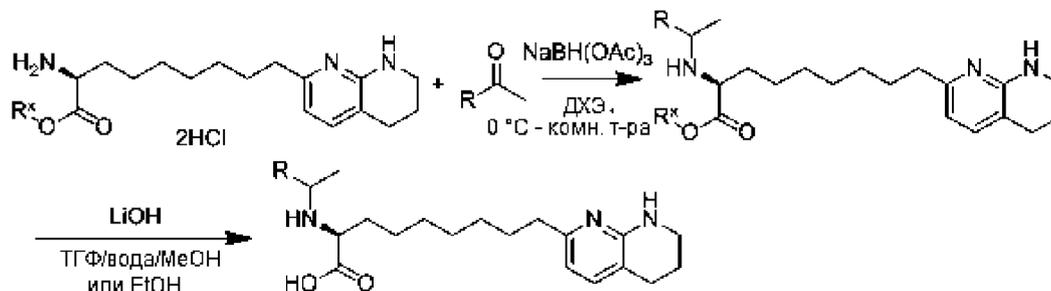
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой G**, где R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и R представляет собой R^{4a} в соответствии с определением для формулы (I), или любые применимые варианты, подробно описанные в данном документе.

Схема G



Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой H**, где R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и R представляет собой R^{4a} в соответствии с определением для формулы (I), или любые применимые варианты, подробно описанные в данном документе.

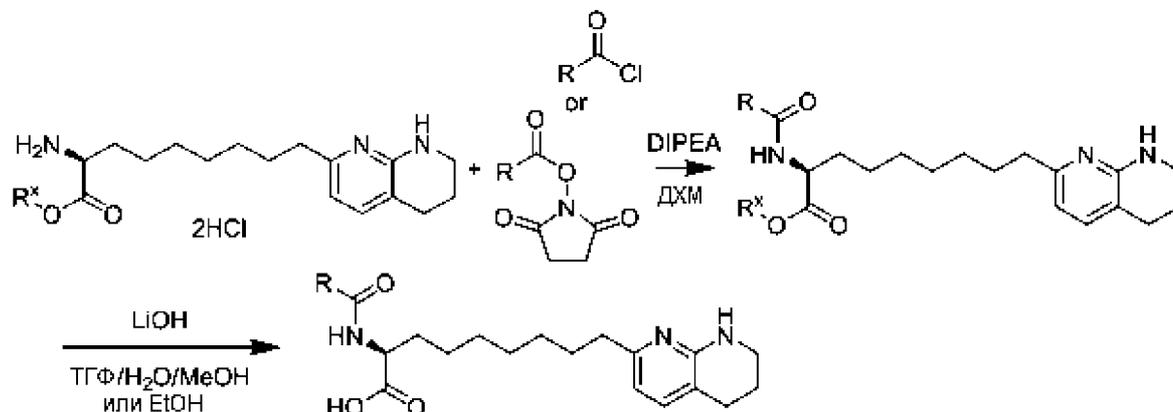
Схема H



Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со **схемой I**, где R^x представляет собой защитную группу для карбоксильной группы, и R

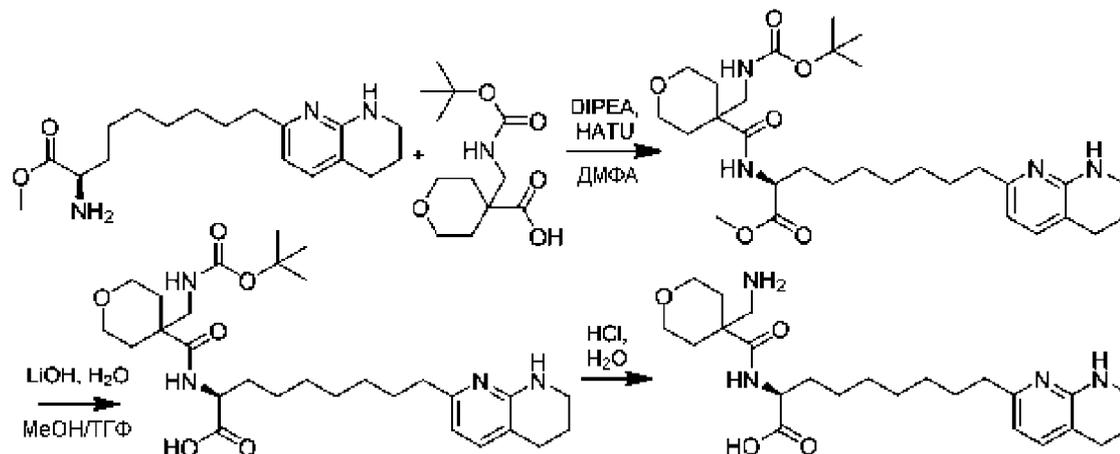
представляет собой R³ в соответствии с определением для формулы (I), или любые применимые варианты, подробно описанные в данном документе.

Схема I



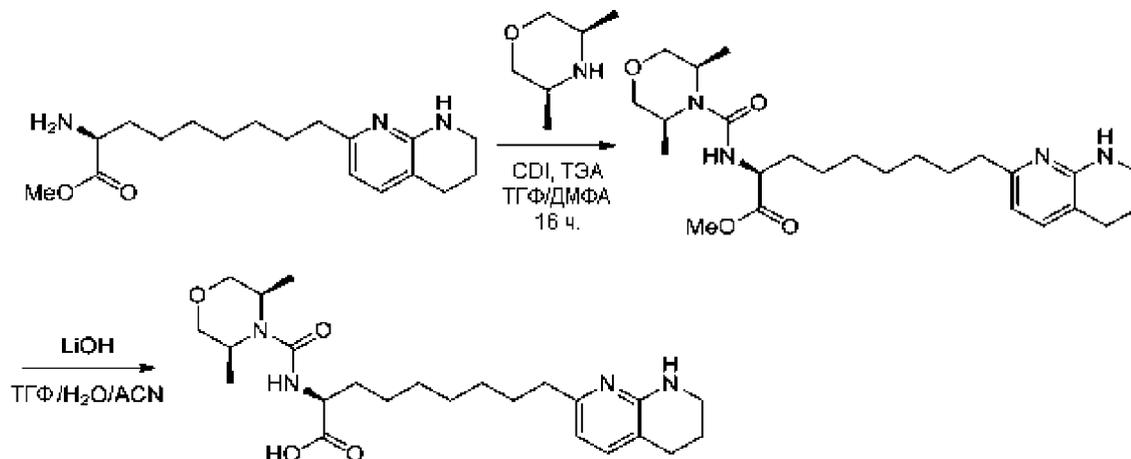
Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со схемой J.

Схема J



Конечный продукт, изображенный ниже, может быть получен в соответствии со схемой K.

Схема K



Следует понимать, что **схемы**, представленные выше, могут быть модифицированы для получения различных соединений согласно настоящему

изобретению, посредством выбора соответствующих реагентов и исходных материалов. Общее описание защитных групп и их применение описано в публикации P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4^e издание, Wiley-Interscience, Нью-Йорк, 2006.

Дополнительные способы получения соединений формулы (I) и их солей представлены в разделе «Примеры». Специалистам в данной области техники понятно, что способы получения, описанные в данном документе, могут быть адаптированы для получения дополнительных соединений, входящих в объем формулы (I), например, посредством выбора исходных соединений, которые приводят к образованию требуемого соединения. Синтез продуктов, изображенных выше на схемах А-К для формулы (I), также может быть осуществлен для формулы (A).

Фармацевтические композиции и лекарственные формы

Данным изобретением предусмотрены фармацевтические композиции любых соединений, подробно описанных в данном документе, включая соединения формулы (I), (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) и (II-B) или их соли, или любые соединения из **таблицы 1** на **Фиг. 1**, или их соли, или их смеси. Данным изобретением предусмотрены фармацевтические композиции любых соединений, подробно описанных в данном документе, включая соединения формулы (A), (I), (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b) или их соли, или любые соединения из **таблицы 1** на **Фиг. 1**, или их соли, или их смеси. Таким образом, данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В одном аспекте фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль присоединения кислоты, такую как соль, полученная с неорганической или органической кислотой. Фармацевтические композиции по данному изобретению могут принимать форму, пригодную для перорального, буккального, парентерального, назального, местного или ректального введения, или форму, подходящую для введения ингаляцией. В одном варианте реализации фармацевтическая композиция представляет собой композицию для контролируемого высвобождения любых соединений, подробно описанных в данном документе.

Соединение, подробно описанное в данном документе, в одном аспекте может быть в очищенной форме, и в данном документе подробно описаны композиции, содержащие соединение в очищенной форме. В одном варианте реализации композиции могут содержать не более 35% примеси, при этом примесь означают соединение, отличное от соединения, образующего большую часть композиции, или его соли, например, композиция соединения, выбранного из соединений, представленных в **таблице 1** на **фиг. 1**, может содержать не более 35% примеси, причем примесь означают соединение, отличное от соединения, изображенного в **таблице 1** на **фиг. 1**, или его соли.

В одном варианте реализации композиции могут содержать не более 25% примеси. В другом варианте реализации композиции могут содержать не более 20% примеси. В дополнительных вариантах реализации предложены композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль, в форме композиций по существу чистых соединений. «По существу чистые» композиции содержат не более 10% примеси, такие как композиции, содержащие менее 9%, 7%, 5%, 3%, 1% или 0,5% примеси. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая соединение, подробно описанное в настоящем документе, или его соль, представлена в по существу чистой форме. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 10% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 9% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 7% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 5% примеси. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 3% примеси. В другом варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 1% примеси. В дополнительном варианте предложена композиция по существу чистого соединения или его соли, причем указанная композиция содержит не более 0,5% примеси. В других вариантах композиция по существу чистого соединения означает, что данная композиция содержит не более 10% или предпочтительно не более 5%, или более предпочтительно не более 3%, или еще более предпочтительно не более 1% примеси, или наиболее предпочтительно не более 0,5% примеси, и указанная примесь может представлять собой соединение в другой стереохимической форме. Например, композиция по существу чистого (S)-соединения означает, что данная композиция содержит не более 10% или не более 5%, или не более 3%, или не более 1%, или не более 0,5% (R)-формы данного соединения.

В одном варианте соединения по данному изобретению представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму, такому как человек. В другом варианте предложены композиции, содержащие соединение в по существу чистой форме. В другом варианте данное изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений подходят для любого соединения или его формы, описанных в данном документе.

Соединение, подробно описанное в данном документе, или его соль может быть составлена в лекарственную форму для любого доступного способа доставки, включая

пероральную, мукозальную (например, назальную, сублингвальную, вагинальную, буккальную или ректальную), парентеральную (например, внутримышечную, подкожную или внутривенную), местную или трансдермальную форму доставки. Соединение или его соль может быть составлена в лекарственную форму с подходящими носителями с образованием форм доставки, которые включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсуловидные таблетки, капсулы (такие как твердые желатиновые капсулы или мягкие эластичные желатиновые капсулы), саше, пастилки, лепешки, камеди, дисперсии, суппозитории, мази, горячие компрессы (припарки), пасты, порошки, перевязочные материалы, кремы, растворы, пластыри, аэрозоли (например, назальный спрей или средства для ингаляции), гели, суспензии (например, водные или неводные жидкие суспензии, эмульсии типа «масло в воде» или жидкие эмульсии типа «вода в масле»), растворы и эликсиры.

Одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их соли можно использовать для получения лекарственной формы, такой как фармацевтическая лекарственная форма, посредством объединения соединения или соединений, или их солей в качестве активного ингредиента с фармацевтически приемлемыми носителями, такими как упомянуты выше. В зависимости от терапевтической формы системы (например, трансдермальный пластырь или пероральная таблетка), носитель может быть в различных формах. Кроме того, фармацевтические лекарственные формы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты для повторного увлажнения, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для изменения осмотического давления, буферы, агенты для покрытий или антиоксиданты. Лекарственные формы, содержащие данное соединение, также могут содержать другие вещества, которые обладают ценными терапевтическими свойствами. Фармацевтические лекарственные формы могут быть получены известными фармацевтическими способами. Пригодные лекарственные формы описаны, например, в публикации Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21^{0e} изд. (2005), содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения, описанные в данном документе, можно вводить индивидуумам (например, людям) в форме общепринятых пероральных композиций, таких как таблетки, таблетки с покрытием и желатиновые капсулы в твердой или мягкой оболочке, эмульсии или суспензии. Примеры носителей, которые можно использовать для получения таких композиций, представляют собой лактозу, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеарат или его соли и т.п. Приемлемые носители для желатиновых капсул с мягкой оболочкой представляют собой, например, растительные масла, воск, жиры, полутвердые и жидкие полиолы и т.д. Кроме того, фармацевтические лекарственные формы могут содержать консерванты, солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты для повторного увлажнения, эмульгаторы, подсластители, красители, регуляторы и соли для изменения осмотического давления, буферы, агенты для покрытий или антиоксиданты.

Любые соединения, описанные в данном документе, могут быть составлены в форму таблетки в любой описанной дозированной форме, например, соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль может быть составлена в 10 мг таблетку.

Описаны также композиции, содержащие соединение, предложенное в данном документе. В одном варианте композиция содержит соединение и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. В другом варианте реализации предложена композиция по существу чистого соединения. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для применения в качестве лекарственного средства для медицины или ветеринарии. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для применения в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиция предназначена для применения при лечении заболевания или расстройства, описанного в данном документе.

Способы применения

Соединения и композиции по данному изобретению, такие как фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, представленных в данном документе, или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество, можно использовать в способах введения и для лечения в соответствии с представленным описанием. Предложенные соединения и композиции также можно использовать в *in vitro* способах, таких как *in vitro* способы введения соединения или композиции в клетки для скрининга и/или для проведения анализов контроля качества.

В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), соединения, выбранного из **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте предложен способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы (A) или (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединения, выбранного из **соединений № 1-124 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном аспекте индивидуумом является человек. Индивидуум, такой как человек, может нуждаться в лечении, например, человек, страдающий или предположительно страдающий от фиброзного заболевания.

В другом аспекте предложен способ отсрочки возникновения и/или развития фиброзного заболевания у индивидуума (такого как человек), имеющего риск развития фиброзного заболевания. Следует понимать, что задержка развития может включать

предупреждение в том случае, если у индивидуума не развивается фиброзное заболевание. Индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, в одном аспекте имеет или предположительно имеет один или более факторов риска для развития фиброзного заболевания. Факторы риска для фиброзного заболевания могут включать возраст индивидуума (например, взрослые люди среднего или пожилого возраста), наличие воспаления, наличие одного или более генетических компонентов, связанных с развитием фиброзного заболевания, история болезни, например, лечение с применением лекарственного средства или процедуры, предположительно связанной с повышенной предрасположенностью к фиброзу (например, лучевая терапия), или медицинское состояние, которое предположительно связано с фиброзом, курение, наличие профессиональных и/или экологических факторов, таких как воздействие загрязнителей, связанных с развитием фиброзного заболевания. В некоторых вариантах реализации индивидуум, имеющий риск развития фиброзного заболевания, является индивидуумом, который страдает или предположительно страдает от NAFLD, NASH, CKD, склеродермии, болезни Крона, NSIP, PSC, PBC, или является индивидуумом, который перенес или предположительно перенес инфаркт миокарда.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз ткани, такой как легкие (фиброз легких), печень, кожа, сердце (фиброз сердца), почки (фиброз почек) или желудочно-кишечный тракт (желудочно-кишечный фиброз).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких (такой как IPF), фиброз печени, фиброз кожи, склеродермию, фиброз сердца, фиброз почек, фиброз желудочно-кишечного тракта, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз (такой как PBC).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких, например, идиопатический фиброз легких (IPF).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброзную неспецифическую интерстициальную пневмонию (NSIP).

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз печени, например, инфекционный фиброз печени (обусловленный патогенами, такими как HCV, HBV, или паразитами, такими как шистосомоз), NASH, фиброз печени, вызванный алкогольным стеатозом, и цирроз.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз желчных путей.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз почек, например, диабетический нефросклероз, гипертензивный нефросклероз, фокально-сегментарный гломерулосклероз («FSGS») и острое повреждение почек на фоне контраст-индуцированной нефропатии.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой системный и локальный склероз или склеродермию, келоиды и гипертрофические рубцы или послеоперационные спайки.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой атеросклероз или рестеноз.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз желудочно-кишечного тракта, например, болезнь Крона.

В некоторых вариантах реализации фиброзное заболевание представляет собой фиброз сердца, например, фиброз после перенесенного инфаркта миокарда и фиброз, обусловленный врожденной кардиомиопатией.

В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или любой его вариант, например, соединение формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), соединение, выбранное из **соединений № 1-66** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения фиброзного заболевания. В одном аспекте предложено соединение формулы (A) или (I), или любой его вариант, например, соединение формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединение, выбранное из **соединений № 1-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомер, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения фиброзного заболевания.

Также предложено применение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), соединения, выбранного из **соединений № 1-77** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания. Также предложено применение соединения формулы (A) или (I), или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединения, выбранного из **соединений № 1-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

В другом аспекте предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ у индивидуума, включающий введение соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), его стереоизомера или соединения, выбранного из **соединений № 1-77** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом аспекте предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ у индивидуума, включающий введение соединения формулы (A) или (I), или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3

или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединения, выбранного из **соединений № 1-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), соединения, выбранного из **соединений № 1-77** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения формулы (A) или (I), или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединения, выбранного из **соединений № 1-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

Также предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), соединения, выбранного из **соединений № 1-77** на **Фиг. 1** в **таблице 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Также предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение указанному индивидууму соединения формулы (A) или (I), или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединения, выбранного из **соединений № 1-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. В одном таком способе предложенное соединение является селективным ингибитором интегрин $\alpha_v\beta_6$. В другом таком способе предложенное соединение по существу не ингибирует интегрин $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_v\beta_8$ и/или $\alpha_2\beta_3$. В другом таком способе предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_v\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_4\beta_1$. В другом таком способе предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_v\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_v\beta_8$. В другом таком способе предложенное соединение ингибирует интегрин $\alpha_v\beta_6$, но по существу не ингибирует интегрин $\alpha_2\beta_3$. В одном варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ и одного или более из интегринов $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ и $\alpha_{11}\beta_1$ у индивидуума, нуждающегося в этом. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ и интегрин $\alpha_v\beta_1$. В другом

варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_V\beta_6$, интегрин $\alpha_V\beta_3$ и интегрин $\alpha_V\beta_5$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_2\beta_1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_V\beta_6$, интегрин $\alpha_2\beta_1$ и интегрин $\alpha_3\beta_1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_6\beta_1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_7\beta_1$. В другом варианте реализации предложен способ ингибирования интегрин $\alpha_V\beta_6$ и интегрин $\alpha_{11}\beta_1$. Во всех таких вариантах реализации, в одном аспекте предложенный способ ингибирования предназначен для индивидуума, нуждающегося в этом, такого как индивидуум, страдающий или предположительно имеющий фиброзное заболевание, и при этом указанный способ включает введение индивидууму соединения формулы (I) или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1) или (II-B), соединения, выбранного из **соединений № 1-77 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли. Во всех таких вариантах реализации, в одном аспекте предложенный способ ингибирования предназначен для индивидуума, нуждающегося в этом, такого как индивидуум, страдающий или предположительно имеющий фиброзное заболевание, и при этом указанный способ включает введение индивидууму соединения формулы (A) или (I), или любого его варианта, например, соединения формулы (I-A), (II), (II-A), (II-A-1, 2, 3 или 4), (II-A-1a), (II-A-2a), (II-A-3a), (II-A-4a, 4b или 4c), (II-A-5a, 5b, 5c, 5d или 5e), (II-A-6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l или 6m), (II-B), (II-B-1a или 1b), (II-B-2a или 2b), (II-B-3a или 3b), (II-B-4a, 4b, 4c, 4d или 4e) или (II-B-5a или 5b), соединения, выбранного из **соединений № 1-124 в таблице 1 на Фиг. 1**, или его стереоизомера, или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом из описанных способов, в одном аспекте индивидуумом является человек, такой как человек, нуждающийся в предложенном способе. Индивидуумом может быть человек, у которого диагностировано или предположительно присутствует фиброзное заболевание. Индивидуумом может быть человек, у которого нет обнаруживаемого заболевания, но который имеет один или более факторов риска развития фиброзного заболевания.

Наборы

В данном изобретении дополнительно предложены наборы для осуществления способов по данному изобретению, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, или их соли, или фармакологическую композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе. В наборах могут быть использованы любые соединения, описанные в данном документе. В одном варианте в наборе использовано соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль. Наборы можно использовать для одного или более применений, описанных в данном документе, и, соответственно, они могут содержать инструкции по применению для лечения фиброзного заболевания.

Наборы обычно содержат пригодную упаковку. Наборы могут содержать один или более контейнеров, содержащих любое соединение, описанное в данном документе. Каждый компонент (в случае наличия более одного компонента) может быть упакован в отдельный контейнер, или некоторые компоненты могут быть объединены в одном контейнере, если это допустимо с точки зрения перекрестной реактивности и срока годности. Один или более компонентов набора могут быть стерильными и/или могут содержаться в стерильной упаковке.

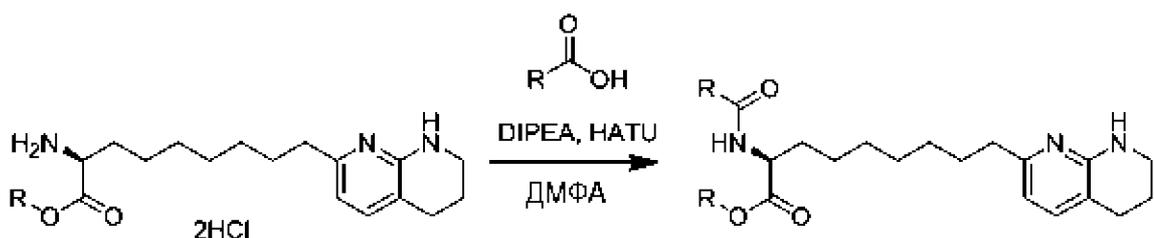
Наборы могут быть в единичных лекарственных формах, в нерасфасованных упаковках (например, в многодозовых упаковках) или в форме дробных доз. Например, могут быть предложены наборы, которые содержат достаточные дозы соединения, описанного в данном документе (например, терапевтически эффективное количество), и/или второго фармацевтически активного соединения, пригодного для лечения заболевания, подробно описанного в данном документе (например, фиброза), для обеспечения эффективного лечения индивидуума в течение продолжительного периода времени, например, любого периода из одной недели, 2 недель, 3 недель, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или более. Наборы также могут содержать несколько единичных доз указанных соединений и инструкции по применению, и могут быть упакованы в количестве, достаточном для хранения и применения в аптеках (например, в больничных аптеках и рецептурно-производственных аптеках).

Наборы могут необязательно содержать пакет инструкций, обычно письменных инструкций, хотя приемлемы также электронные носители информации (например, магнитные дискеты или оптические диски), содержащие инструкции, которые связаны с применением компонента(ов) способов по данному изобретению. Инструкции, включенные в набор, обычно содержат информацию о компонентах и их введении индивидууму.

СПОСОБЫ

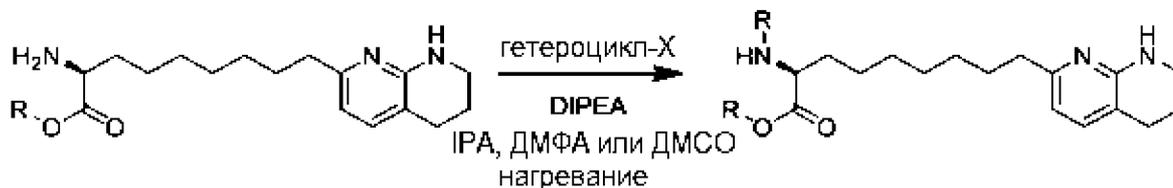
Соединения, предложенные в данном документе, могут быть получены в соответствии со **схемами**, примеры которых представлены в разделах «**Способы**» и «**Примеры**». При выполнении указанных **способов** могут быть сделаны незначительные изменения температур, концентраций, продолжительности реакции и других параметров, которые не оказывают существенного влияния на результаты предложенных **способов**.

Способ А



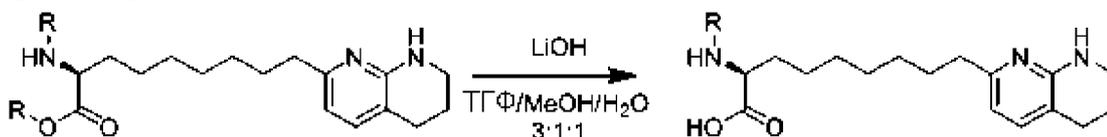
К раствору метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата в ДМФА добавляли DIPEA (10 экв.), затем карбоновую кислоту (1,1 экв.) и НАТУ (1,1 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре, контролируя ход реакции по ЖХМС. После расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли 1 н. NaOH и экстрагировали EA, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с получением изображенного соединения. В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к амидному фрагменту продукта реакции, представляет собой R³, в соответствии с определением для формулы (A). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

Способ В



К раствору метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата в растворителе, таком как IPA, ДМФА или ДМСО, добавляли галогенированный гетероарен и избыток аминного основания, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин. Затем реакционную смесь нагревали до завершения реакции, по данным ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали или напрямую использовали на следующей стадии. Галогенированные гетероциклилы также можно использовать для присоединения соответствующей гетероциклической группы R к амину. В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к аминному фрагменту продукта реакции, представляет собой R⁴, в соответствии с определением для формулы (A). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

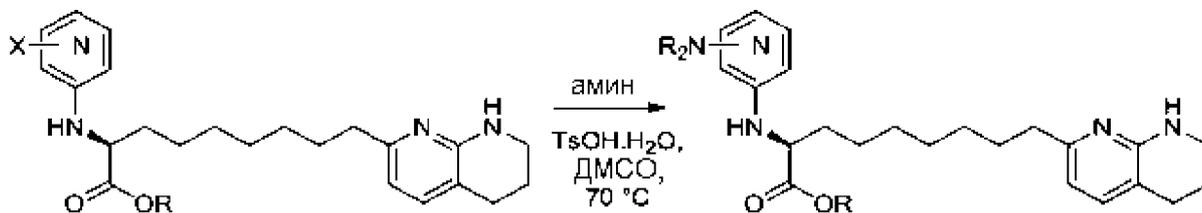
Способ С



К раствору изображенного сложного эфира в смеси соответствующих растворителей, такой как ТГФ/MeOH/H₂O или ТГФ/EtOH/H₂O, добавляли LiOH (3-5 экв.). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре, контролируя ход реакции по ЖХМС. После завершения реакции смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением изображенной карбоновой кислоты в форме соли с ТФК. В некоторых вариантах реализации группа R,

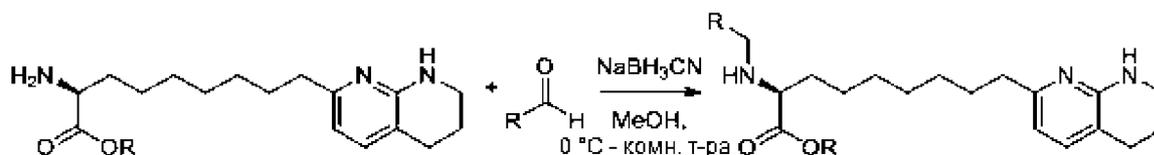
присоединенная к аминному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой R^4 , в соответствии с определением для формулы (А). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

Способ D



К раствору изображенного галогенированного гетероцикла в ДМСО добавляли моногидрат тозилловой кислоты и изображенный амин. Реакционную смесь нагревали при 70 °С до расходования исходного вещества, по данным ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали ЕА. Органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали на ротационном испарителе с получением изображенного продукта в виде неочищенной смеси, которую напрямую использовали для следующей реакции. В некоторых вариантах реализации X представляет собой галогенид. Следует понимать, что кольцо, содержащее описание N, представляет собой любое гетероароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один атом азота. В некоторых вариантах реализации кольцо, содержащее описание N, представляет собой R^4 , в соответствии с определением для формулы (А). В некоторых вариантах реализации одна из двух групп R, присоединенных к атому азота продукта реакции, представляет собой R^{14} , а другая группа R, присоединенная к атому азота продукта реакции, представляет собой R^{15} , причем R^{14} и R^{15} являются такими, как определено для формулы (А). В некоторых вариантах реализации две группы R, присоединенные к указанному атому азота, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют R^{12} , причем R^{12} представляет собой 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{12a} , и R^{12a} является такой, как определено для формулы (А). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

Способ E

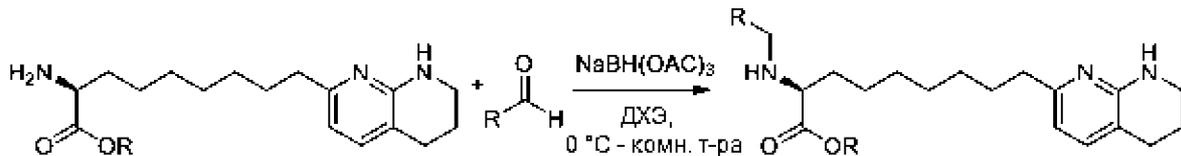


К раствору изображенного амина (1 экв.) в MeOH добавляли альдегид (1,3 экв.), $NaBH_3CN$ (2,5 экв.) и уксусную кислоту (1 экв.) при 0 °С. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов или до завершения образования продукта, по данным ЖХМС. Затем реакционную смесь обрабатывали

насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали на ротационном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали обращенно-фазовой препаративной ТСХ (РЕ:ЕА 1:1) с получением изображенного продукта.

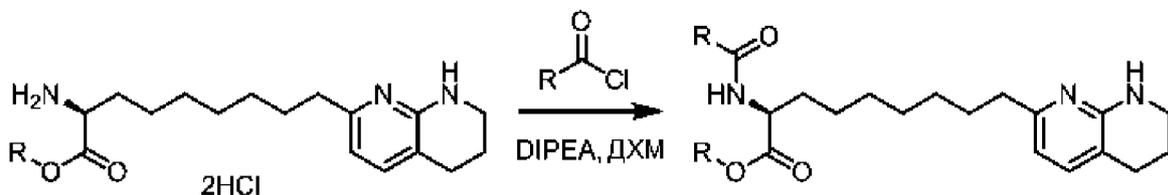
В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к метиленовому фрагменту продукта реакции, представляет собой R^{4a}, в соответствии с определением для формулы (А). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

Способ F



Получали раствор изображенного амина (1 экв.) в ДХЭ и доводили pH реакционной смеси до 6, добавляя АсОН, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,5 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, затем добавляли кетон (1,5 экв.). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов, после чего ЖХМС показала присутствие изображенного продукта. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (РЕ:ЕА, 1:1) с получением изображенного продукта. В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к метиленовому фрагменту продукта реакции, представляет собой R^{4a}, в соответствии с определением для формулы (А). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

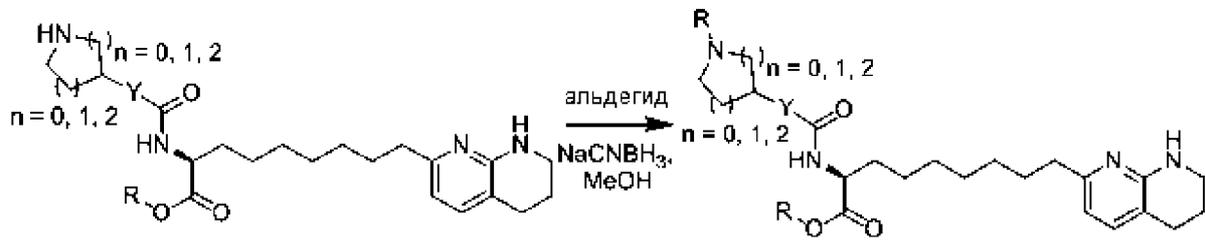
Способ G



К раствору изображенного амина (1 экв.) в ДХМ добавляли DIPEA (10 экв.), затем хлорангидрид кислоты (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и напрямую использовали на следующей стадии. В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к амидному фрагменту продукта реакции, представляет собой R³, в соответствии с определением для

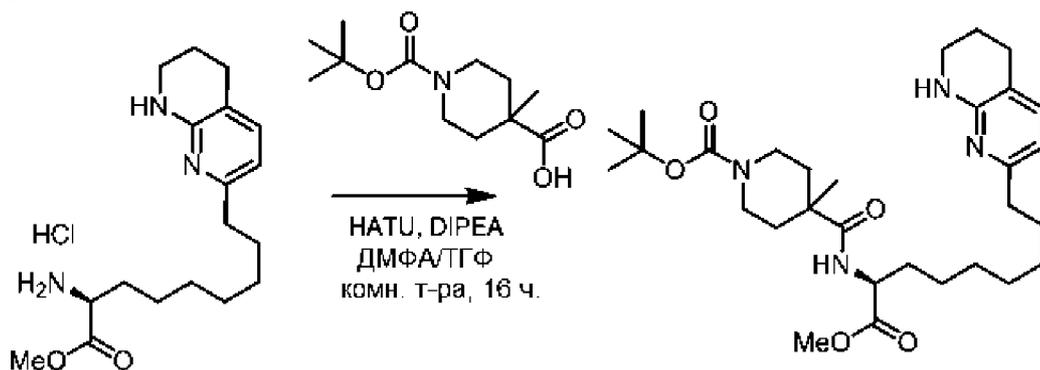
вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

Способ J



Смесь амина (1 экв.), альдегида (1,5 экв.) и NaBH_3CN (5 экв.) в MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов до расходования исходного вещества, по данным ЖХМС. Реакционную смесь разбавляли ЕА и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ или колоночной хроматографией на силикагеле с получением изображенного продукта. В некоторых вариантах реализации Y относится к той части молекулы, которая связывает фрагмент $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ данного соединения с остальной частью фрагмента R^3 . В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к атому азота гетероциклического фрагмента, представляет собой R^{3f} , в соответствии с определением для формулы (А). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к атому азота гетероциклического фрагмента, представляет собой R^{12a} , в соответствии с определением для формулы (А). В некоторых вариантах реализации группа R, присоединенная к сложноэфирному фрагменту исходного вещества и продукта реакции, представляет собой защитную группу для карбоновой кислоты.

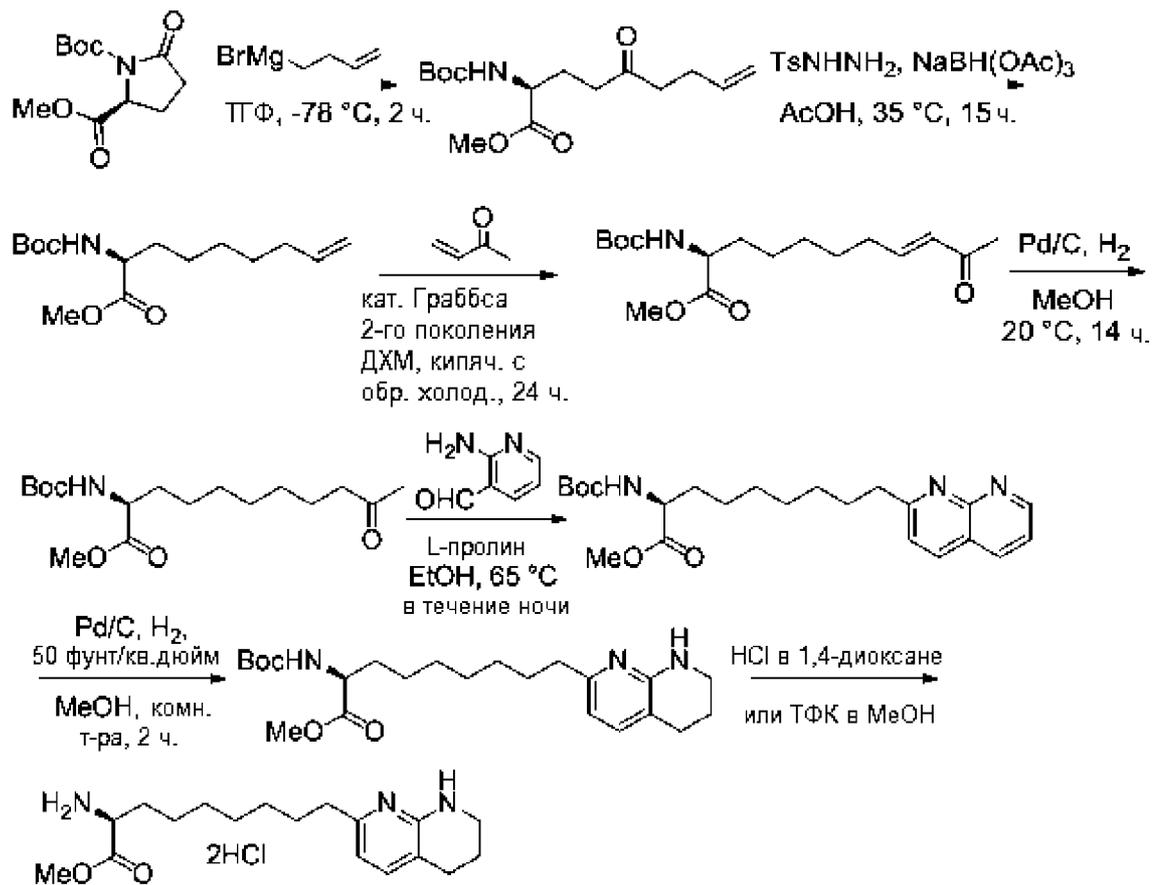
Способ К



трет-Бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат. К раствору гидрохлорида метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (390 мг, 1,22 ммоль) в ДМФА (1 мл) и ТГФ (3 мл) добавляли 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (326 мг, 1,34 ммоль), диизопропилэтиламин (0,85 мл, 4,9 ммоль) и HATU (510 мг, 1,34 ммоль). Реакционную смесь оставляли

перемешиваться при комнатной температуре в течение 16 часов, затем разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесью 0-15% MeOH в ДХМ, с получением трет-бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (614 мг, выход 92%). ЖХМС, теоретическое значение $m/z=545,4$ $[M+H]^+$, найдено 545,4.

Способ L



(S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксонон-8-еноат: К раствору (S)-1-трет-бутил-2-метил-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата (250 г, 1,0 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (2500 мл) по каплям добавляли бут-3-ен-1-илмагнийбромид (1,0 М, 1,2 л, 1,2 экв.) при -78°C в течение 30 минут и затем перемешивали раствор при -78°C в течение 1,5 часа. ТСХ (РЕ: ЕА=5:1) показала образование нового пятна. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (500 мл) и разделяли. Водный слой экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , РЕ:ЕА=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (180 г, 0,63 моль, выход 61%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=300,1$ $(M+H)^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 5,74-5,84 (м, 1 H) 4,88-5,21 (м, 3 H) 4,27 (шд, $J=4,63$ Гц, 1 H) 3,74 (с, 3 H) 2,42-2,62 (м, 4 H) 2,32 (к, $J=7,06$ Гц, 2 H) 2,08-2,20 (м, 1 H) 1,82-1,97 (м, 1 H) 1,44 (с, 9 H).

(S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)нон-8-еноат: К раствору (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксонон-8-еноата (200 г, 670 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 L) добавляли 4-метилбензолсульфоногидразид (147 г, 788 ммоль, 1,18 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 часов, затем добавляли NaBH(OAc)₃ (566 г, 2,67 моль, 4,00 экв.). Раствор перемешивали в течение 15 часов при 35 °С. ТСХ (PE:EA=5:1) показала образование нового пятна и расходование исходного вещества. Смесь концентрировали и выливали в холодную воду (12 л), и экстрагировали EA. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1,2 л) и насыщенным соевым раствором (1,2 л), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, PE:EA=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (105 г, 368 ммоль, выход 55,1%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 5,72-5,82 (м, 1 H) 4,87-5,07 (м, 3 H) 4,17-4,38 (м, 1 H) 3,72 (с, 3 H) 1,95-2,08 (м, 2 H) 1,69-1,86 (м, 1 H) 1,53-1,66 (м, 1 H) 1,21-1,50 (м, 15 H).

(S, E)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-10-оксоундец-8-еноат: К раствору бут-3-ен-2-она (62,6 г, 893 ммоль, 74,5 мл, 3,00 экв.) и катализатора Граббса 2^{го} поколения (12,6 г, 14,9 ммоль, 0,0500 экв.) в ДХМ (800 мл) добавляли (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)нон-8-еноат (85,0 г, 297 ммоль, 1,00 экв.) при 40°C и перемешивали смесь в течение 24 часов. ТСХ (PE:EA=5:1) показала образование нового пятна, а ЖХМС показала, что исходное вещество полностью израсходовано. Раствор концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, PE:EA=15:1) с получением указанного в заголовке соединения (62,9 г, 192 ммоль, выход 64,5%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР+): m/z=228.4 (M+H-BOC)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6,67-6,90 (м, 1 H) 6,07 (дт, J=15,99, 1,38 Гц, 1 H) 5,00 (шд, J=7,72 Гц, 1 H) 4,22-4,37 (м, 1 H) 3,75 (с, 3 H) 2,15-2,28 (м, 5 H) 1,75-1,85 (м, 1 H) 1,57-1,66 (м, 1 H) 1,43-1,50 (м, 11 H) 1,31-1,39 (м, 4 H); Метод хиральной СЖХ: колонка: Daicel CHIRALPAK® AD-3 (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсильвания), 3 мкм, 0,46×10 см, 4,0 мл/мин., 220 нм, фаза A=CO₂, фаза B=MeOH (0,05% IPA), Rt1=1,14 мин., Rt2=1,29 мин., э.и. 100%.

(S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-10-оксоундеканоеат: К раствору (S, E)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-10-оксоундец-8-еноата (100 г, 305 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (400 мл) добавляли Pd/C (30 г, чистота 10%), и вакуумировали колбу, и продували газообразный H₂ (15 фунт/кв.дюйм). Реакционную колбу оставляли в атмосфере H₂ из баллона (15 фунт/кв.дюйм) на 14 часов при 20 °С. ТСХ (PE:EA=5:1) показала расходование исходного вещества и образование нового пятна. Раствор фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (300 г, 911 ммоль, выход 99,4%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 4,89-5,07 (м, 1 H) 4,22-4,37 (м, 1 H) 3,74 (с, 3 H) 2,41 (т, J=7,40 Гц, 2 H) 2,13 (с, 3 H) 1,78 (шдд, J=12,96, 5,14 Гц, 1 H) 1,51-1,66 (м, 3 H) 1,45 (с, 9 H) 1,23-1,36 (м, 8 H).

(S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-9-(1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат:

К раствору (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-10-оксоундеcanoата (20,0 г, 60,7 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли L-пролин (3,49 г, 30,4 ммоль, 0,500 экв.) и 2-аминоникотинальдегид (7,41 г, 60,7 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 65 °С в течение 13 часов. ТСХ (PE:EA, 1:1) показала образование нового пятна, обнаруживаемого при $R_f = 0,16$. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (2000 мл) и экстрагировали EA. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, PE:EA=от 3:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (120 г, 289 ммоль, выход 31,7%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 416,2$ (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9,08 (дд, J=4,19, 1,98 Гц, 1 H) 8,16 (дд, J=8,16, 1,98 Гц, 1 H) 8,09 (д, J=8,38 Гц, 1 H) 7,44 (дд, J=8,05, 4,30 Гц, 1 H) 7,39 (д, J=8,38 Гц, 1 H) 4,90-5,14 (м, 1 H) 4,21-4,35 (м, 1 H) 3,73 (с, 3 H) 2,98-3,10 (м, 2 H) 1,88 (квинтет, J=7,50 Гц, 2 H) 1,70-1,82 (м, 1 H) 1,53-1,67 (м, 1 H) 1,44 (с, 9 H) 1,29-1,48 (м, 8 H); Метод хиральной СЖХ: колонка: Daicel CHIRALPAK® AD-3 (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсильвания), 3 мкм, 0,46×10 см, 2,5 мл/мин., 220 нм, фаза А=CO₂, фаза В=MeOH (0,05% IPA), Rt1=3,25 мин., Rt2=3,45 мин., э.и. 99,6%.

(S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

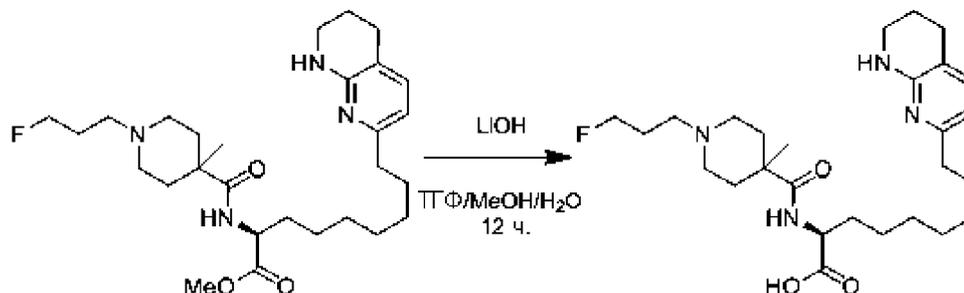
нафтиридин-2-ил)нонаноат: К раствору (S)-метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-9-(1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (22,0 г, 52,9 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли Pd/C (6 г, чистота 10%). Колбу вакуумировали и снова наполняли H₂ (50 фунт/кв.дюйм), и выдерживали в течение 5 часов при 25 °С. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью израсходовано, и обнаруживается один главный пик с массой продукта. Раствор концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XTIMATE® (Welch Materials, Херст, штат Техас); C18 10 мкм 250 мм x 50 м; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-I]; В%: 50%-73%, 20 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (77,9 г, 179 ммоль, выход 48,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z = 420,2$ (M+H)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7,05 (д, J=7,45 Гц, 1 H) 6,34 (д, J=7,45 Гц, 1 H) 5,01 (шд, J=8,33 Гц, 1 H) 4,79 (шс, 1 H) 4,21-4,36 (м, 1 H) 3,73 (с, 3 H) 3,35-3,46 (м, 2 H) 2,69 (т, J=6,36 Гц, 2 H) 2,42-2,59 (м, 2 H) 1,86-1,95 (м, 2 H) 1,72-1,84 (м, 1 H) 1,55-1,67 (м, 3 H) 1,44 (с, 9 H) 1,30 (шс, 8 H); метод хиральной СЖХ: Daicel CHIRALPAK® AD-3 (Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсильвания), 3 мкм, 0,46×10 см, 2,5 мл/мин., 220 нм, фаза А=CO₂, фаза В=MeOH (0,05% IPA), Rt1=3,04 мин., Rt2=3,32 мин., э.и. 99,5%.

Метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат.

К раствору метил-(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (1,6 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) в 10 мл ДХМ добавляли 4 н. HCl в 1,4-диоксане (7,6 мл, 30 ммоль, 8,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 часа, пока

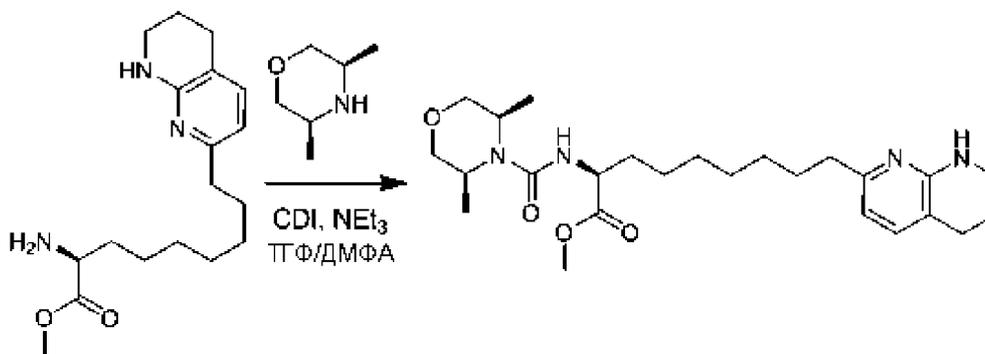
ЖХМС не показала расходование исходного вещества. Реакционный раствор концентрировали на ротационном испарителе с получением указанного в заголовке соединения в виде липкого желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Способ М



(S)-2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. К раствору метил-(S)-2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (113 мг, 0,225 ммоль) в смеси ТГФ:МеОН:Н₂О (3:1:1) добавляли гидроксид лития (22 мг, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью АсОН: Н₂О (1:1) и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 40%) в виде тонкой пленки. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=491,3$ $[M+H]^+$, найдено 491,3.

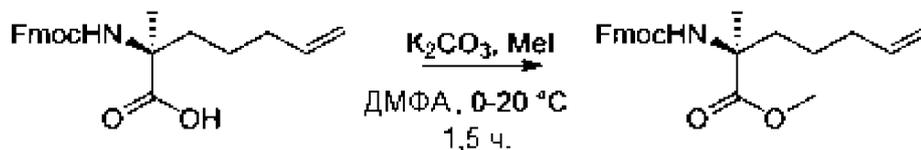
Способ N



(S)-метил-2-((3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. Et₃N (220 мг, 2,18 ммоль) добавляли к раствору метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (250 мг, 702 мкмоль, HCl) и CDI (125 мг, 772 мкмоль) в сухом ДМФА (2,5 мл) и ТГФ (5 мл) при 0 °С, который перемешивали в течение 30 минут. К полученной смеси добавляли раствор (3R,5S)-3,5-диметилморфолина (117 мг, 772 мкмоль, HCl) в ДМФА (2,5 мл). Смесь оставляли нагреваться до 25 °С и перемешивали в течение 12 часов. ЖХМС показала, что обнаруживается требуемая масса. Смесь разбавляли Н₂О (5 мл) и экстрагировали ЕА (5 мл х 3). Объединенные органические слои промывали Н₂О (5 мл), сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, РЕ:ЕА=0:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 326 мкмоль, выход 46,4%) в виде желтой

жидкости. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=461,3 [M+H]^+$, найдено 461,2. 400 МГц ^1H ЯМР, CDCl_3 , δ м.д. 6,99 (д, $J=7,06$ Гц, 1 Н), 6,26 (д, $J=7,28$ Гц, 1 Н), 4,81 (шд, $J=7,50$ Гц, 1 Н), 4,39-4,55 (м, 1 Н), 3,72-3,89 (м, 2 Н), 3,61-3,70 (м, 5 Н), 3,48-3,57 (м, 2 Н), 3,32 (шд, $J=4,41$ Гц, 2 Н), 2,62 (т, $J=6,17$ Гц, 2 Н), 2,40-2,49 (м, 2 Н), 1,65-1,87 (м, 4 Н), 1,49-1,56 (м, 2 Н), 1,17-1,35 (м, 14 Н).

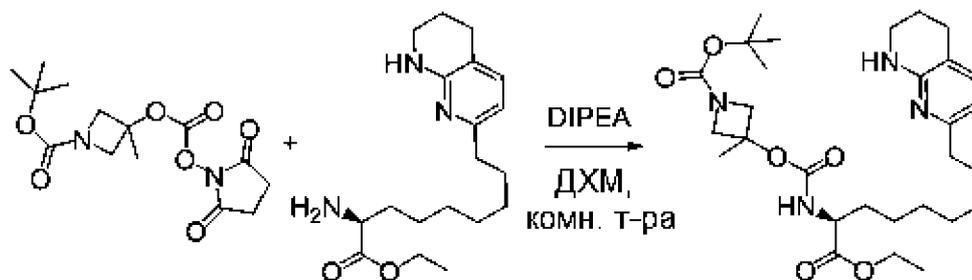
Способ О



Метил-(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-метилгепт-6-еноат.

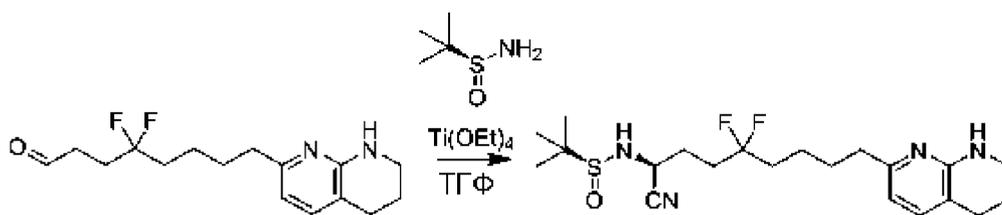
К раствору (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-метилгепт-6-еновой кислоты (9,00 г, 23,7 ммоль) в ДМФА (90 мл) добавляли K_2CO_3 (6,56 г, 47,4 ммоль) и MeI (6,73 г, 47,4 ммоль) при 0 °C, затем реакционную смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в H_2O (30 мл) и экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (от 2% до 12% петролейного эфира в EA) с получением 8,6 г указанного в заголовке соединения (выход 92%) в виде бесцветного маслянистого вещества. 400 МГц ^1H ЯМР, CDCl_3 , δ м.д. 7,78 (д, $J=7,58$ Гц, 2 Н) 7,61 (д, $J=7,34$ Гц, 2 Н) 7,37-7,46 (м, 2 Н) 7,30-7,37 (м, 2 Н) 5,53-5,86 (м, 2 Н) 4,88-5,08 (м, 2 Н) 4,39 (шс, 2 Н) 4,20-4,27 (м, 1 Н) 3,77 (шс, 3 Н) 2,17 (шс, 1 Н) 2,04 (шс, 1 Н) 1,70-1,91 (м, 1 Н) 1,59 (шс, 3 Н) 1,31-1,47 (м, 1 Н) 1,07-1,24 (м, 1 Н).

Способ Р



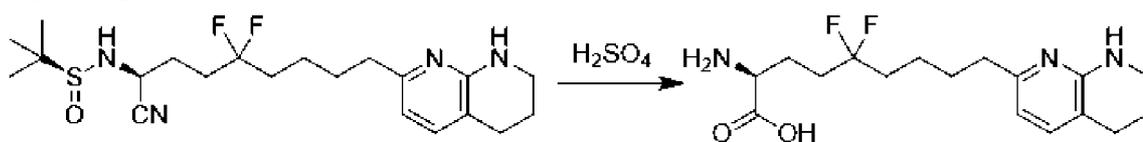
трет-бутил-(S)-3-(((1-этоксн-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)окси)-3-метилазетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)оксикарбонилокси-3-метилазетидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (0,22 мл, 1,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат (120 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Способ Q



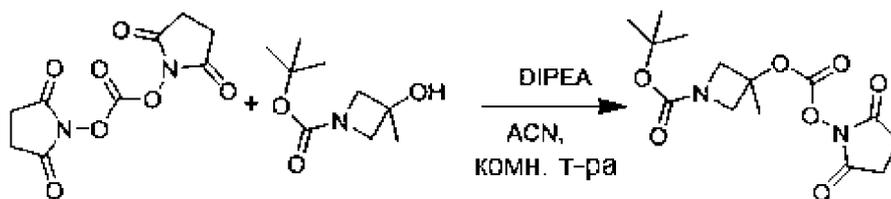
(S)-N-((S)-1-циано-4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октил)-2-метилпропан-2-сульфинамид. К раствору 4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октаналя (128 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (63 мг, 0,52 ммоль), затем этоксид титана (IV) (247 мг, 1,085 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 часов, и в течение этого времени образовался (S)-N-(4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид, который использовали напрямую. В отдельной реакционной колбе добавляли диэтилалюминий (1 М в толуоле, 0,645 мл, 0,645 ммоль) к раствору *i*-PrOH (33 мкл, 0,43 ммоль) в ТГФ (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут реакционную смесь охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, к реакционной смеси добавляли полученное ранее промежуточное соединение в ТГФ. Реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Реакционную смесь разбавляли ЕА и H_2O , и фильтровали через слой целита. Водную фазу отделяли и экстрагировали ЕА, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-N-((S)-1-циано-4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октил)-2-метилпропан-2-сульфинамида. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=427,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ R



(S)-2-амино-5,5-дифтор-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. К раствору (S)-N-((S)-1-циано-4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (35 мг, 82 мкмоль) в смеси 1,4-диоксан: H_2O (1:1, 1 мл) добавляли H_2SO_4 (45 мкл, 0,82 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 часов. После очистки с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ получали (S)-2-амино-5,5-дифтор-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановую кислоту. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=342,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Способ S



трет-бутил-3-(((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)карбонил)окси)-3-метилазетидин-1-карбоксилат. К раствору трет-бутил-3-гидрокси-3-метилазетидин-1-карбоксилата (1,09 г, 5,81 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (2,98 г, 11,6 ммоль) и DIPEA (2,02 мл, 11,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 18 часов и затем концентрировали и использовали без дополнительной очистки.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

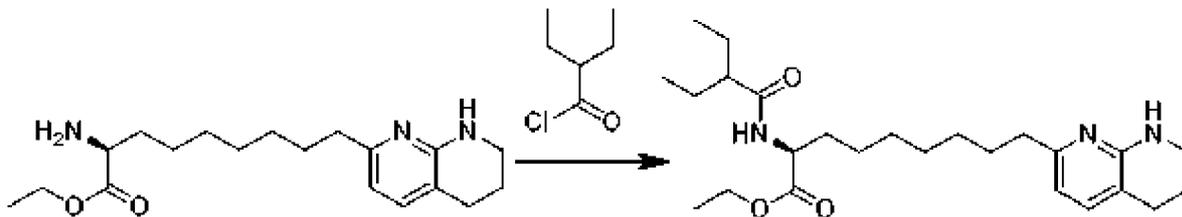
Химические реакции в описанных примерах синтеза могут быть без труда адаптированы для получения множества других соединений по данному изобретению, и альтернативные способы получения соединений по данному изобретению считаются входящими в объем настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примера соединений по данному изобретению может быть успешно осуществлен посредством модификаций, понятных специалистам в данной области техники, например, посредством соответствующей защиты мешающих групп, посредством использования других подходящих реагентов, известных в данной области техники, но отличных от описанных в настоящем документе, или посредством осуществления стандартных модификаций условий реакции. Альтернативно, для получения других соединений согласно настоящему изобретению признаны пригодными другие реакции, описанные в настоящем документе, или известные в данной области техники.

Соединение 1: *(S)-2-пиваламидо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и пивалиновой кислоты, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=390,3 [M+H]^+$, найдено 390,1.

Соединение 2: *(S)-2-((S)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способ А** с пиридин-2-ил-L-пролином и **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=480,3 [M+H]^+$, найдено 480,3.

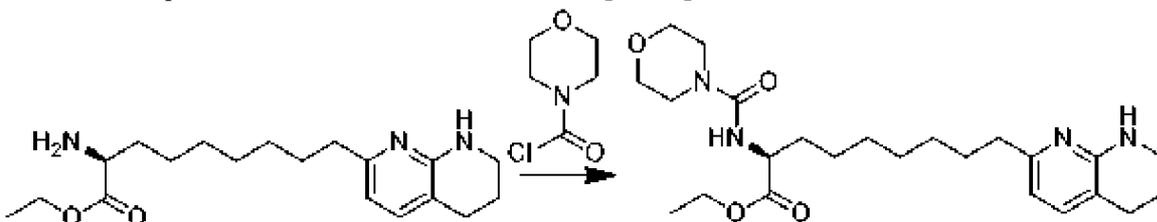
Соединение 3: *(S)-2-((R)-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способ А** с пиридин-2-ил-D-пролином, затем **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=480,3 [M+H]^+$, найдено 480,3.

Соединение 4: (S)-2-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя способ А с 2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропановой кислотой, затем способ С. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=453,3 [M+H]^+$, найдено 453,0.



Этил-(S)-2-(2-этилбутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К смеси бис-гидрохлоридной соли этил-(2S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (70 мг, 0,2 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,21 мл, 1,2 ммоль, 6 экв.). Смесь обрабатывали ультразвуком для облегчения растворения. Смесь обрабатывали, медленно добавляя 2-этилбутаноилхлорид (0,04 мл, 0,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. ЖХМС реакционной смеси показала массу продукта, и реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали для следующей реакции.

Соединение 5: (S)-2-(2-этилбутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали, используя схему I и способ С, исходя из этил-(S)-2-(2-этилбутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=404,3 [M+H]^+$, найдено 404,3.



Этил-(S)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К смеси бис-гидрохлорида этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (60 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль, 6 экв.). Смесь обрабатывали ультразвуком для облегчения растворения. К полученной смеси добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (0,03 мл, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, пока ЖХМС не показала массу указанного в заголовке соединения. Реакционную смесь концентрировали и напрямую использовали для следующей реакции.

Соединение 6: (S)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали, используя схему I со способом С,

исходя из этил-(S)-2-(морфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=419,3$ $[M+H]^+$, найдено 419,3.

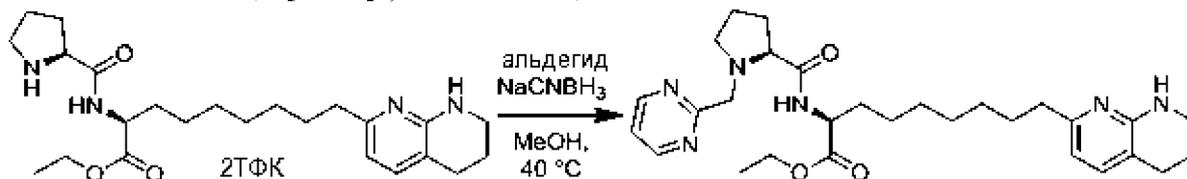
Соединение 7: (2S)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2,2-диметилтетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=446,3$ $[M+H]^+$, найдено 446,3.

Соединение 8: (S)-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=432,2$ $[M+H]^+$, найдено 432,3.

Соединение 9: (S)-2-((S)-1-фенилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способ А** с (S)-1-фенилпирролидин-2-карбоновой кислотой и **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=479,3$ $[M+H]^+$, найдено 479,3.

Соединение 10: (S)-2-((S)-1-бензилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (S)-1-бензилпирролидин-2-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=493,3$ $[M+H]^+$, найдено 493,0.

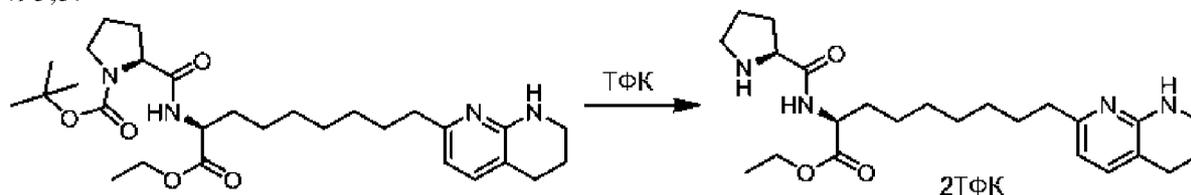
Соединение 11: (S)-2-(2-метил-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способ А** с 2-метил-2-фенилпропановой кислотой, затем **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=452,3$ $[M+H]^+$, найдено 452,3.



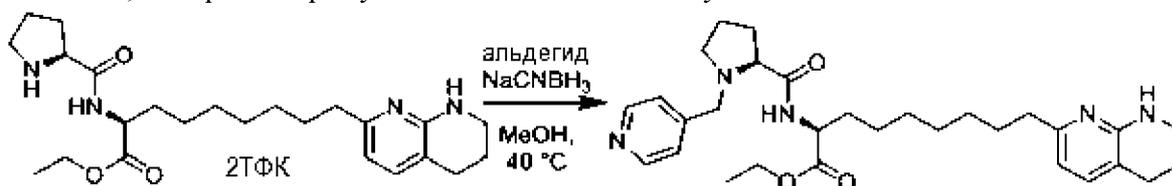
Этил-(S)-2-((S)-1-(тиримидин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К раствору этил-(S)-2-((S)-пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (50 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в 0,5 мл MeOH добавляли пиримидин-2-карбальдегид (0,018 мл, 0,19 ммоль, 2,5 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 10 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (12 мг, 0,19 ммоль, 2,5 экв.) и продолжали нагревание еще 2 часа. Неочищенную смесь напрямую использовали на следующей стадии.

Соединение 12: (S)-2-((S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.

Получали по **схеме Е** со **способом С**, используя неочищенную смесь этил-(S)-2-((S)-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=495,3$ $[M+H]^+$, найдено 495,3.



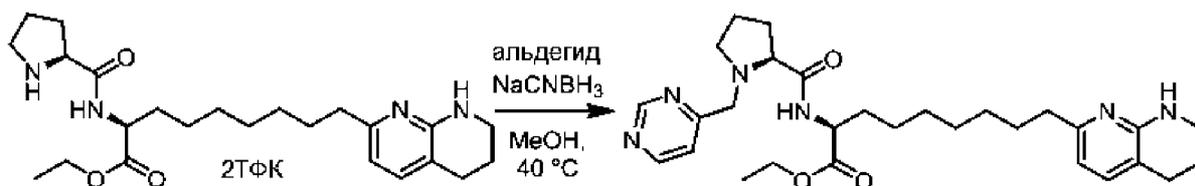
Этил-(S)-2-((S)-пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. (S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановую кислоту получали, используя **Способ А**. (S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановую кислоту (334 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали 4 н. раствором HCl в 1,4-диоксане (2,0 мл) при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали и затем перегоняли азеотропной перегонкой с ЕА, и замораживали с получением желтого пастообразного вещества. Затем смесь очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 201 мг (выход 48%) указанного в заголовке соединения в форме соли с ТФК, в виде желтоватого вязкого маслянистого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии.



Этил-(S)-2-((S)-1-(2-(пиридин-4-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К раствору этил-(S)-2-((S)-пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (50 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в 0,5 мл MeOH добавляли изоникотинальдегид (0,01 мл, 0,15 моль, 2 экв.). Смесь нагревали при 40 °C в течение 10 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (9,5 мг, 0,15 ммоль, 2 экв.) и продолжали нагревание еще один час. Неочищенную смесь напрямую использовали на следующей стадии.

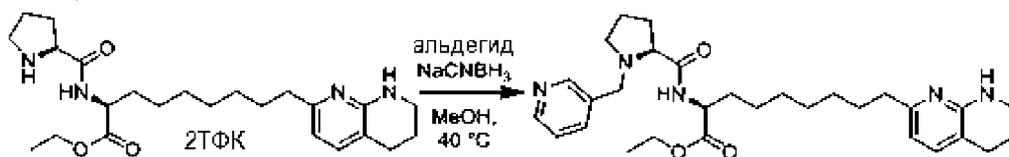
Соединение 13: (S)-2-((S)-1-(2-(пиридин-4-ил)ацетил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.

Получали по **схеме Е** со **способом С**, используя неочищенную смесь этил-(S)-2-((S)-1-(пиридин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$ $[M+H]^+$, найдено 494,3.



Этил-(S)-2-((S)-1-(пириимидин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К раствору этил-(S)-2-((S)-пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (50 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в 0,5 мл MeOH добавляли пириимидин-4-карбальдегид (0,018 мл, 0,19 моль, 2,5 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 10 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (12 мг, 0,19 ммоль, 2,5 экв.) и продолжали нагревание еще 2 часа. Неочищенную смесь напрямую использовали на следующей стадии.

Соединение 14: *(S)-2-((S)-1-(пириимидин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали по **схеме Е** со **способом С**, используя неочищенную смесь (S)-2-((S)-1-(пириимидин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=495,3$ $[M+H]^+$, найдено 495,3.



Этил-(S)-2-((S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К раствору этил-(S)-2-((S)-пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (50 мг, 0,08 ммоль, 1 экв.) в 0,5 мл MeOH добавляли 3-пиридинкарбоксальдегид (0,018 мл, 0,19 моль, 2,5 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 10 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (12 мг, 0,19 ммоль, 2,5 экв.) и продолжали нагревание еще 2 часа. Неочищенную смесь напрямую использовали на следующей стадии.

Соединение 15: *(S)-2-((S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали по **схеме Е** со **способом С**, используя неочищенную смесь этил-(S)-2-((S)-1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$ $[M+H]^+$, найдено 494,3.

Соединение 16: *(S)-2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали по **схеме А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=517,3$ $[M+H]^+$, найдено 517,3.

Соединение 17: *(S)-2-(2-(2-хлорфенил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.* Получали по **схеме А**, исходя из этил-(S)-2-

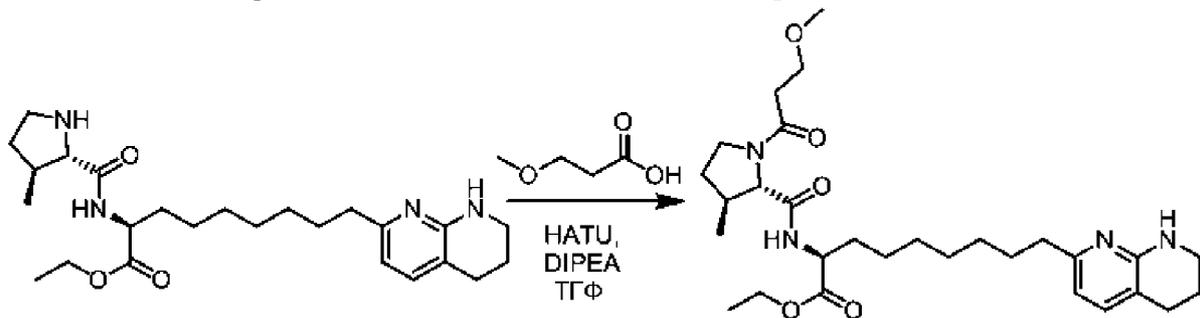
амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2-хлорфенилуксусной кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=458,2$ $[M+H]^+$, найдено 458,2.

Соединение 18: (S)-2-((3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали по **схеме А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (3S,4S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=531,3$ $[M+H]^+$, найдено 531,4.

Соединение 19: (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали по **схеме А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=517,3$ $[M+H]^+$, найдено 517,3.

Соединение 20: (S)-2-(2-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали по **схеме А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]уксусной кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=517,3$ $[M+H]^+$, найдено 517,3.

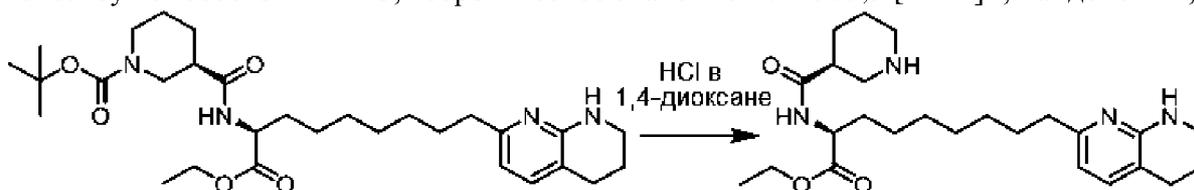
Соединение 21: (S)-2-((S)-1-бензилазетидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали по **схеме Е** со **способом А**, используя этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоновую кислоту, **способы Н, J** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=479,3$ $[M+H]^+$, найдено 479,2.



Этил-(S)-2-((2S,3S)-1-(3-метоксипропаилол)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. Этил-(S)-2-((2S,3S)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат синтезировали в соответствии со **способом А**, используя этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и (2S,3S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту. К смеси этил-(S)-2-((2S,3S)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (17 мг, 0,038 ммоль, 1 экв.) и 3-метоксипропионовой кислоты (5 мг, 0,5 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (0,5 мл)

добавляли НАТУ (17 мг, 0,05 ммоль, 1,2 экв.), затем DIPEA (0,04 мл, 0,2 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое напрямую использовали для следующей реакции.

Соединение 22: (S)-2-((2S,3S)-1-(3-метоксипропаноил)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали по **схеме А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2-[(2S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-2-ил]уксусной кислоты, используя **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=503,3$ [M+H]⁺, найдено 503,3.



Этил-(S)-2-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. Этил-(S)-2-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат синтезировали в соответствии со **способом А**, используя этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновую кислоту. К раствору этил-(S)-2-((R)-пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (72 мг, 0,12 ммоль) добавляли 4 н. раствор HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем концентрировали. Неочищенный остаток напрямую использовали для следующей реакции.

Соединение 23: (S)-2-((R)-1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой Е** и представленным выше описанием, а также со **способом С**, используя этил-(S)-2-((R)-1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=503,3$ [M+H]⁺, найдено 503,3.

Соединение 24: (S)-2-(4-(метилсульфонил)бутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-метилсульфонилбутановой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=454,2$ [M+H]⁺, найдено 454,3.

Соединение 25: (S)-2-((R)-2-гидрокси-2-фенилацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (R)-(-)-миндальной кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=440,2$ [M+H]⁺, найдено 440,3.

Соединение 26: (S)-2-((S)-2-гидрокси-2-фенилацетидами)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (S)-(-)-миндальной кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=440,2$ [M+H]⁺, найдено 440,3.

Соединение 27: (S)-2-((R)-3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А** со **способом С**, используя этил-(2S)-2-(3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат, с получением (R)- и (S)-энантиомеров с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии в качестве первого элюированного пика. Абсолютную стереохимию у бензильного центра не определяли, как показано волнистой связью для **соединения 27** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=454,3$ [M+H]⁺, найдено 454,3.

Соединение 28: (S)-2-((S)-3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А** со **способом С**, используя этил-(2S)-2-(3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат, с получением, относительно **соединения 27**, других (R)- и (S)-энантиомеров с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии в качестве второго элюированного пика. Абсолютную стереохимию у бензильного центра не определяли, как показано волнистой связью для **соединения 28** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=454,3$ [M+H]⁺, найдено 454,3.

Соединение 29: (S)-2-(3,3-диэтилуреидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой I**, используя **способ G** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом, и хлорангидрид диэтилкарбаминовой кислоты по **способу С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=405,3$, [M+H]⁺, найдено 405,3.

Соединение 30: (S)-2-(4-метоксибутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-метоксибутановой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=405,5$. [M+H]⁺, найдено 406,4.

Соединение 31: (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((R)-тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)нонановая кислота и (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((S)-тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=403,5$. [M+H]⁺, найдено 404,3.

Соединение 32: (S)-2-(((1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая

кислота. Получали в соответствии со **схемой I**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем получали трет-бутил-3-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)оксикарбонилокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат в соответствии со **способом R**, используя трет-бутил-3-(карбоксокси)-3-метилазетидин-1-карбоксилат по **способу C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=519,3$. $[M+H]^+$, найдено 519,3.

Соединение 33: (2S)-2-[(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)оксикарбониламино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой I**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем получали трет-бутил-3-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)оксикарбонилокси-3-метилазетидин-1-карбоксилат в соответствии со **способом R**, используя трет-бутил-3-(карбоксокси)-3-метилазетидин-1-карбоксилат по **способу C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=505,3$. $[M+H]^+$, найдено 505,3.

Соединение 34: (S)-2-(пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой C**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способ A**, затем **способы H** и **C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=417,3$. $[M+H]^+$, найдено 417,3.

Соединение 35: (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой A**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы A** и **C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=418,3$. $[M+H]^+$, найдено 418,3.

Соединение 36: (S)-2-(1-ацетилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой E**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способы A, H, I** и **C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=459,3$. $[M+H]^+$, найдено 459,2.

Соединение 37: (S)-2-((R)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота и (S)-2-((S)-1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой A**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоновой кислоты, используя **способы A** и **C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$. $[M+H]^+$, найдено 495,3.

Соединение 38: (S)-2-(3-сульфамойлпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой A**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 3-

сульфамоилпропановой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=441,2$. $[M+H]^+$, найдено 441,2.

Соединение 39: (S)-2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(метилсульфонил) пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=495,3$. $[M+H]^+$, найдено 495,3.

Соединение 40: (S)-2-(3-(метилсульфонамидо)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 3-(метилсульфонамидо)пропановой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=455,2$. $[M+H]^+$, найдено 455,3.

Соединение 41: (S)-2-((R)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота и (S)-2-((S)-3-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 3-метилтетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**, с получением 1:1 смеси диастереомеров. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=418,3$ $[M+H]^+$, найдено 418,3.

Соединение 42: (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-(трифторметил)тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=486,3$ $[M+H]^+$, найдено 486,3.

Соединение 43: (S)-2-((1R,3s,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота и (S)-2-((1R,3r,5S)-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**, с получением смеси диастереомеров. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=444,3$ $[M+H]^+$, найдено 444,3.

Соединение 44: (S)-2-(1-метилциклогексанкарбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. Также получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, используя **способы К и М** с метил-(S)-2-(1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-

тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=430,2$ $[M+H]^+$, найдено 430,3.

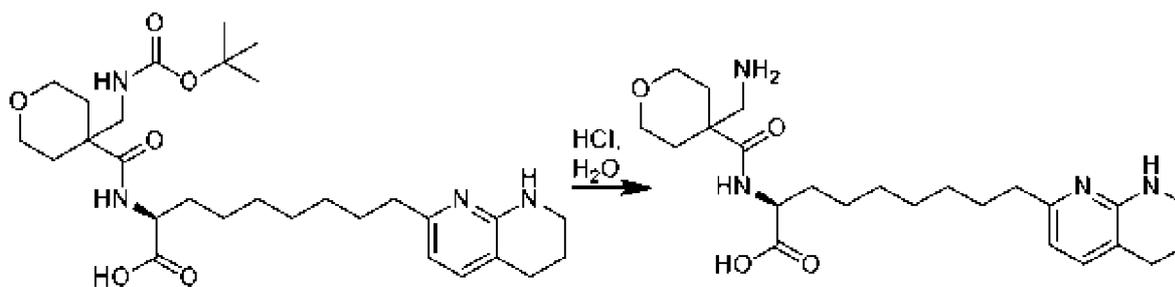
Соединение 45: *(S)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота*. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. Также получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты, используя **способы К и М**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=400,2$ $[M+H]^+$, найдено 400,2.

Соединение 46: *(S)-2-((S)-хроман-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота* и *(S)-2-((R)-хроман-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота*. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и хроман-4-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**, с получением 1:1 смеси диастереомеров. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=466,3$ $[M+H]^+$, найдено 466,3.

Соединение 47: *(S)-2-((R)-3-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота* и *(S)-2-((S)-3-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота*. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 3-метилтетрагидропиран-3-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**, с получением 1:1 смеси диастереомеров. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=432,3$ $[M+H]^+$, найдено 432,3.

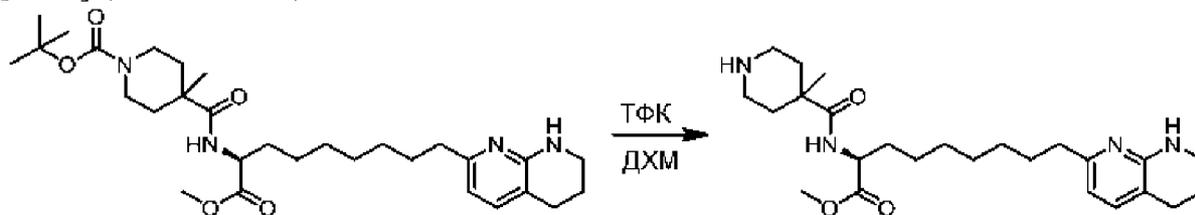
Соединение 48: *(S)-2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота*. Получали в соответствии со **схемой J**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислотой, затем **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=547,3$ $[M+H]^+$, найдено 547,4.

Соединение 49: *(S)-2-(4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота*. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 3-метилтетрагидропиран-3-карбоновой кислоты, используя **способы А и С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=494,3$ $[M+H]^+$, найдено 494,3.



Соединение 50: *(S)*-2-(4-(аминометил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой J**, используя **способ A** с метил-(*S*)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислотой. Окончательное удаление ВОС осуществляли следующим образом: (*S*)-2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановую кислоту (280 мг, 0,51 ммоль, 1 экв.) разбавляли 1 мл ДХМ и обрабатывали 2,55 мл 2 М раствора HCl в воде (10 экв.) в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали и перегоняли азеотропной перегонкой с гексанами. Затем продукт разбавляли в 1:1 смеси ACN:H₂O и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенящегося вещества (190 мг, выход 83%). ЖХМС, теоретическое значение $m/z = 447,3$. $[M+H]^+$, найдено 447,3.

Соединение 51: *(R)*-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **способом L** для синтеза (*S*)-метил 2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, за исключением использования 1-(трет-бутил)-2-метил (*R*)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата вместо 1-(трет-бутил)-2-метил-(*S*)-5-оксопирролидин-1,2-дикарбоксилата, с получением дигидрохлоридной соли метил-(*R*)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата. Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со **схемой A**, используя **способ B** с метил-(*R*)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислотой и **способом C**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z = 432,3$. $[M+H]^+$, найдено 432,3.



Метил-(*S*)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. Трет-бутил-(*S*)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат синтезировали в соответствии со **способом A**, используя 1-трет-бутоксикарбонил-4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту. К неочищенному раствору трет-бутил-(*S*)-4-((1-

метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (410 мг, 0,76 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. ЖХМС показала отсутствие оставшегося исходного вещества. Реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 304 мг указанного в заголовке соединения в виде аддукта с ТФК (выход 71%).

Соединение 52: (S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой С**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-трет-бутоксикарбонил-4-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способ А**. Использовали **способ С** с метил-(S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=431,3$ $[M+H]^+$, найдено 431,3.

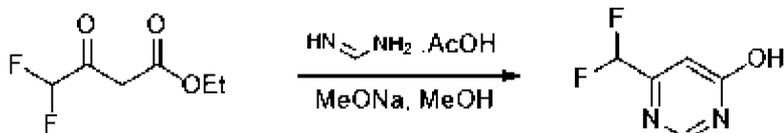
Соединение 53: (S)-2-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **С**. Также получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы К** и **М**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=436,2$ $[M+H]^+$, найдено 436,2.

Соединение 54: (S)-2-((6-(пропилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-хлор-6-(пропилсульфонил)пиримидина, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=490,2$ $[M+H]^+$, найдено 490,0.

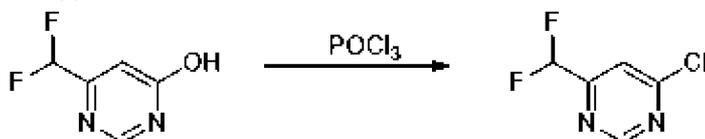
Соединение 55: (S)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой В**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем используя **способ В** с 7-хлор-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидином и **способ С** с этил-(S)-2-((1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=438,3$ $[M+H]^+$, найдено 438,0.

Соединение 56: (S)-2-((5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой В**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем по **способу В**, используя 2-хлор-5-(пиридин-3-ил)пиримидин и по **способу С**, используя этил-(S)-2-((5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=461,3$ $[M+H]^+$, найдено 461,0.

Соединение 57: *(S)*-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой В**, исходя из этил-(*S*)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем используя **способ В** с 7-хлор-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидином и **способ С** с этил-(*S*)-2-((1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=424,2$ $[M+H]^+$, найдено 424,0.



6-(Дифторметил)пиримидин-4-ол. К смеси этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата (5,00 г, 30,1 ммоль), уксусной кислоты (3,13 г, 30,1 ммоль) и метанимидамида в MeOH (15,0 мл) одной порцией добавляли MeONa (2,80 г, 71,9 ммоль, 2,39 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 часов, пока ЖХМС не показала расходование исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли уксусной кислотой и H₂O (90 мл, об.:об.=1:2) и экстрагировали EA (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе с получением 6-(дифторметил)пиримидин-4-ола (2,75 г, 18,8 ммоль, выход 62,5%) в виде желтого маслянистого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



4-Хлор-6-(дифторметил)пиримидин. Смесь 6-(дифторметил)пиримидин-4-ола (2,57 г, 17,6 ммоль) в POCl₃ (25,0 мл) дегазировали и продували N₂, и затем перемешивали смесь при 120 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. ТСХ (PE:EA, 10:1, R_f=0,53) показала, что исходное вещество израсходовано. Смесь концентрировали на ротационном испарителе для удаления POCl₃. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водным раствором NaHCO₃, водой и водным раствором NaCl. Органический слой сушили с помощью Na₂SO₄ и фильтровали, и концентрировали фильтрат на ротационном испарителе с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 4,86 ммоль, выход 27,6%) в виде коричневого маслянистого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 58: *(S)*-2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой В**, используя **способ В** с этил-(*S*)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-хлор-6-(дифторметил)пиримидином и **способ С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=434,2$ $[M+H]^+$, найдено 434,2.

Соединение 59: (S)-2-((5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем используя способ В с 2-хлор-5-(пиридин-4-ил)пиримидином и способ С с этил-(S)-2-((5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=461,3$ $[M+H]^+$, найдено 461,0.

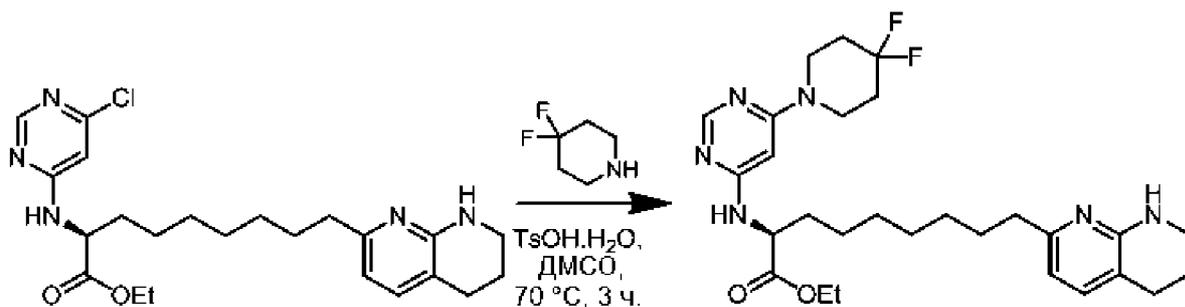
Соединение 60: (S)-2-((6-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой F, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4,6-дихлорпиримидина в способе В, используя морфолин в способе D, и способ С, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=469,3$ $[M+H]^+$, найдено 469,1.

Соединение 61: (S)-2-((6-пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой F, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4,6-дихлорпиримидина в способе В, используя пирролидин в способе D, затем способ С, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=453,3$ $[M+H]^+$, найдено 453,2.

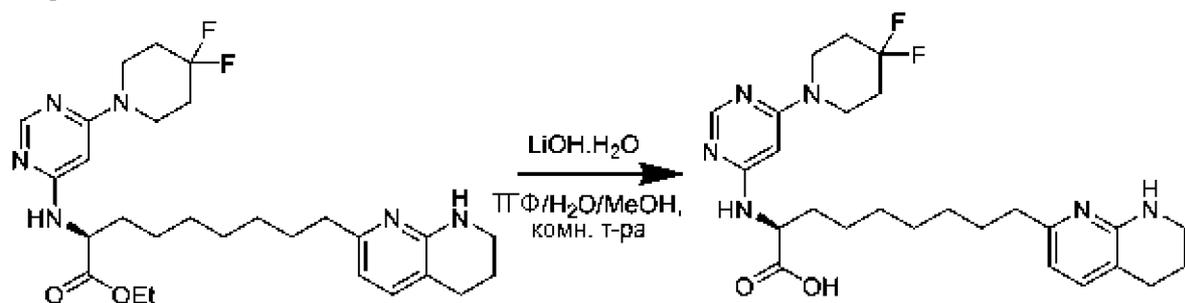
Соединение 62: (S)-2-((1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, а затем используя способ В с 4-хлор-1-метил-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином и способ С. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=438,3$ $[M+H]^+$, найдено 438,2.

Соединение 63: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем способом В, используя 4-хлор-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин, затем способом С. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=424,2$ $[M+H]^+$, найдено 424,2.

Соединение 64: (S)-2-((1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой В, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем способом В, используя 7-хлор-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин, затем способом С. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=424,2$ $[M+H]^+$, найдено 424,2.



(S)-Этил-2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. Раствор (S)-этил-2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (200,00 мг, 448,45 мкмоль, 1,00 экв.), 4,4-дифторпиперидина (706,71 мг, 4,48 ммоль, 10,00 экв., HCl) и TsOH.H₂O (8,53 мг, 44,85 мкмоль, 0,10 экв.) в ДМСО (2,00 мл) перемешивали при 70 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала, что обнаружена требуемая МС. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали ЕА. Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (180,00 мг, 339,21 мкмоль, выход 75,64%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=531,3$. $[M+H]^+$, найдено 531,1.



Соединение 65: (S)-2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноая кислота. Получали в соответствии со **схемой F**, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4,6-дихлорпиримидина в **способе B**, используя представленное выше описание, с получением (S)-этил-2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, который превращали в указанное в заголовке соединение следующим способом: раствор (S)-этил-2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (180 мг, 339 мкмоль, 1,00 экв.), HCl (12 М, 121 мкл, 10,0 экв.), AcOH (20,4 мг, 0,339 ммоль, 19,4 мкл, 1,00 экв.) в ACN (5 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. ЖХМС показала, что обнаружена требуемая масса. Растворитель удаляли in vacuo. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart (YMC Co., Ltd., Киото, Япония) C18 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-I]; В%: 30%-50%, 12 мин.) с получением (S)-2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

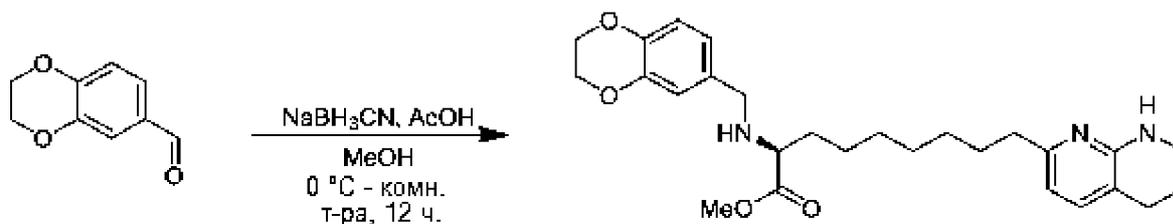
нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты (2 мг, 0,004 ммоль, выход 1%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=503,3$ $[M+H]^+$, найдено 503,2.

Соединение 66: (S)-2-(((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой F, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4,6-дихлорпиримидина в способе B, используя диметиламин в способе D, и способ C с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=427,3$ $[M+H]^+$, найдено 427,2.

Соединение 67: (S)-2-(пиримидин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой B, исходя из этил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, затем используя способ B с 3-хлорпиримидином и способ C. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=384,2$ $[M+H]^+$, найдено 384,2.

Соединение 68: (S)-2-((8-бромхиназолин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой B, используя способ B с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 8-бром-4-хлорхиназолином по способу C. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=512,2$ $[M+H]^+$, найдено 513,2.

Соединение 69: (S)-2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой B, используя способ B с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-хлорхиназолином по способу C. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=434,3$ $[M+H]^+$, найдено 434,3.



(S)-метил-2-(((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат: К смеси (S)-метил 2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата гидрохлорида (150 мг, 0,421 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли AcOH (25 мг, 0,42 ммоль, 24 мкл, 1,0 экв.), NaBH₃CN (66 мг, 1,0 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C в атмосфере азота. В смеси добавляли 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-карбальдегид (90 мг, 0,55, 55 мкл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 18 часов. ЖХМС показала массу указанного в заголовке соединения. Смесь обрабатывали 6 мл раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и Na₂SO₄ и концентрировали на ротационном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали препаративной ТСХ (PE:EA, 1:1) с получением (S)-метил 2-(((2,3-

дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (130 мг, 0,23 ммоль, выход 55%, чистота по ВЭЖХ 83%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=468,3$ $[M+H]^+$, найдено 468,5.

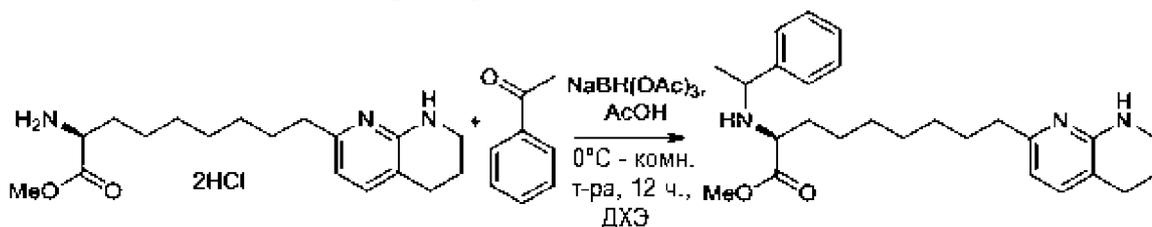
Соединение 70: (S)-2-(((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой **G**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбальдегида, используя способы **E** и **C**. Также получали в соответствии со схемой **G**, используя способ **E** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-карбальдегидом и способ **M** с метил-(S)-2-(((2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=454,3$ $[M+H]^+$, найдено 454,2. 400 МГц 1H ЯМР, метанол- d_4 , δ м.д. 7,59 (д, $J=7,28$ Гц, 1 H) 7,02 (с, 1 H) 6,93-6,98 (м, 1 H) 6,86-6,92 (м, 1 H) 6,61 (д, $J=7,50$ Гц, 1 H) 4,26 (с, 4 H) 4,08-4,18 (м, 2 H) 3,93 (т, $J=6,06$ Гц, 1 H) 3,51 (т, $J=5,62$ Гц, 2 H) 2,82 (т, $J=6,17$ Гц, 2 H) 2,70 (т, $J=7,83$ Гц, 2 H) 1,95 (дт, $J=11,36, 5,79$ Гц, 4 H) 1,70 (шд, $J=7,28$ Гц, 2 H) 1,39 (шс, 8 H).

Соединение 71: (S)-2-(бензиламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой **G**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и бензальдегида, используя способы **E** и **C**. Также получали в соответствии со схемой **G**, способом **E**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и бензальдегид способами **F** и **B**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=396,2$ $[M+H]^+$, найдено 396,2.

Соединение 72: (S)-2-((хиолин-4-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой **H**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и хиолин-4-карбальдегида, используя способы **E** и **C**. Также получали в соответствии со схемой **G**, по способу **E**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и хиолин-4-карбальдегид, и по способу **M** с метил-(S)-2-((хиолин-4-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=447,2$ $[M+H]^+$, найдено 447,2.

Соединение 73: (S)-2-((хиолин-6-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой **G**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и хиолин-6-карбальдегида, используя способы **E** и **C**. Также получали в соответствии со схемой **G**, по способу **E**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и хиолин-6-карбальдегид, и по способу **M** с метил-(S)-2-((хиолин-6-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=447,2$ $[M+H]^+$, найдено 447,2.

Соединение 74: (S)-2-((хинолин-8-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой G**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и хинолин-8-карбальдегида, используя **способы E** и **C**. Также получали в соответствии со **схемой G**, по **способу E**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и хинолин-8-карбальдегид, и по **способу M** с метил-(S)-2-((хинолин-8-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=447,2 [M+H]^+$, найдено 447,2.



(2S)-Метил-2-((1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат: Смесь (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (300 мг, 939,14 мкмоль, 1 экв.) в ДХЭ (3 мл) доводили до pH=6 с помощью AcOH. В смесь добавляли $NaBH(OAc)_3$ (497,61 мг, 2,35 ммоль, 2,5 экв.) при 0 °С в атмосфере N_2 . В смесь добавляли ацетофенон (169,25 мг, 1,41 ммоль, 164,32 мкл, 1,5 экв.) при перемешивании в течение 16 часов при 20 °С. ЖХМС показала обнаруживаемую требуемую МС. Смесь гасили, используя раствор $NaHCO_3$, и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили насыщенным соевым раствором и Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (РЕ:ЕА=0:1) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 236,31 мкмоль, выход 25,16%, чистота 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=424,2 [M+H]^+$, найдено 424,2. Хиральная чистота: 41:58.

Соединение 75: (S)-2-(((R)-1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота и (S)-2-(((S)-1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой H**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и ацетофенона, используя **способы I** и **C**. Также получали в соответствии со **схемой G**, **способом E**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и ацетофенон, и **способом M** с метил-(2S)-2-((1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом с получением смеси диастереомеров в бензильном положении. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=410,2 [M+H]^+$, найдено 410,2.

Соединение 76: (S)-2-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой G**, исходя из (S)-метил-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида, используя **способы E** и **C**.

Также получали в соответствии со **схемой G**, по **способу E** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегидом, используя **способ M** с метил-(S)-2-(((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=436,2$ $[M+H]^+$, найдено 436,2.

Соединение 77: (S)-2-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Может быть получена, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоновой кислоты, с использованием агента для связывания амидов, такого как NHTU, в присутствии аминного основания, такого как диизопропилэтиламин, с получением трет-бутил-(S)-3-(((S)-1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилата. Затем трет-бутил-(S)-3-(((S)-1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)морфолин-4-карбоксилат может быть превращен в (S)-2-((S)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановую кислоту посредством обработки гидроксидом лития в смеси ТГФ:MeOH:вода 3:1:1 и очистки обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ.

Соединение 78: (2S)-2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой A**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты, используя **способ K**, из метил-(2S)-2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способ M**, с получением смеси изомеров. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=430,3$ $[M+H]^+$, найдено 430,4.

Соединение 79: (2S)-2-((2R)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали так же, как **соединение 78** и выделяли с помощью хиральной СЖХ следующим образом: разделение (колонка: Daicel CHIRALPAK® IC, Chiral Technologies, Inc., Вест-Честер, штат Пенсильвания (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O ETOH]; В%: 42%-42%, 10 мин.) и препаративной ВЭЖХ (нейтральные условия, колонка: XTIMATE® (Welch Materials, Херст, штат Техас); C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 15%-40%, 10 мин., колонка: HUAPU C8 Extreme BDS 150*30, 5 мкм (Dalian Institute of Chemical Physics, CAS 457, Чжуншань, Китай); подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%-40%, 10 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,74 мг, 15,7 мкмоль, выход 5,80%, чистота 100%) в виде 62:37 смеси изомеров неустановленной абсолютной стереохимии в оксабициклогептане, как показано волнистой связью для **соединения 79** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=430,3$ $[M+H]^+$, найдено 430,4.

Соединение 80: (2S)-2-((2S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали так же, как **соединение 79**, и выделяли в виде 47:53 смеси изомеров неустановленной абсолютной стереохимии в оксобициклогептане, как показано волнистой связью для **соединения 80** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=430,3$ $[M+H]^+$, найдено 430,2.

Соединение 81: (S)-2-(2-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропановой кислоты, используя **способы К** и **М** с метил-(S)-2-(2-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=460,3$ $[M+H]^+$, найдено 460,3.

Соединение 82: (2S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способы К** и **М** с трет-бутил-3,3-дифтор-4-(((S)-1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=553,3$ $[M+H]^+$, найдено 553,3.

Соединение 83: (2S)-2-((2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **О** с метил-(2S)-2-((2R,6S)-2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=446,3$ $[M+H]^+$, найдено 446,3.

Соединение 84: (S)-2-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы К** и **М** с метил-(2S)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом, с получением указанного в заголовке соединения как первого элюированного изомера неустановленной абсолютной стереохимии в 4-положении 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пирана, как обозначено волнистой связью для **соединения 84** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=446,3$. $[M+H]^+$, найдено 446,3.

Соединение 85: (S)-2-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **Схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-

нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы К и М** с метил-(2S)-2-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом, с получением указанного в заголовке соединения как второго элюированного изомера неустановленной абсолютной стереохимии в 4-положении 2,2-диметилтетрагидро-2Н-пирана, как обозначено волнистой связью для **соединения 85** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=446,3$. $[M+H]^+$, найдено 446,3.

Соединение 86: **(S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.** Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, используя **способы К и М** с трет-бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксилатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=585,3$. $[M+H]^+$, найдено 585,3.

Соединение 87: **(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановая кислота.** Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы К и М** с метил-(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=474,3$. $[M+H]^+$, найдено 474,6.

Соединение 88: **(S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.** Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-карбоновой кислоты и метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способы К и М** и трет-бутил-(S)-4-(2,2-дифторэтил)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=581,3$ $[M+H]^+$, найдено 581,3.

Соединение 89: **(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)нонановая кислота.** Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из 3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты и метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата, используя **способы К и М** с метил-(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-карбоксамидо)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=490,3$ $[M+H]^+$, найдено 490,3.

Соединение 90: **(S)-2-(2-(пиридин-4-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.** Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 2-(пиридин-4-

ил)уксусной кислоты, используя **способы К и М** с метил-(S)-2-(2-(пиридин-4-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=425,2$ $[M+H]^+$, найдено 425,2.

Соединение 91: (S)-2-((S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, используя **способы К и М** с метил-(S)-2-((S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=543,3$ $[M+H]^+$, найдено 543,3.

Соединение 92: (S)-2-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноая кислота. Получали в соответствии со **схемой Г**, **способом Е**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбальдегид, и **способом М** с метил-(S)-2-(((4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=418,3$ $[M+H]^+$, найдено 418,3.

Соединение 93: (S)-2-(((R)-1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноая кислота. Получали в соответствии со **схемой Г**, **способом Е**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и 1-(пиридин-3-ил)этанон, и **способом М** с метил-(2S)-2-(((1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом, с получением указанного в заголовке соединения в виде 74:26 смеси диастереомеров неустановленной абсолютной стереохимии у альфа-метилпиридинского центра, как показано волнистой связью для **соединения 93** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=411,3$ $[M+H]^+$, найдено 411,2.

Соединение 94: (S)-2-(((S)-1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноая кислота. Получали так же, как **соединение 93**, с получением указанного в заголовке соединения в виде 35:65 смеси диастереомеров неустановленной абсолютной стереохимии у альфа-метилпиридинского центра, как показано волнистой связью для **соединения 94** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=411,3$ $[M+H]^+$, найдено 411,2.

Соединение 95: (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)нонаноая кислота. Получали в соответствии со **схемой Г**, **способом Е**, используя метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-карбальдегид, и **способом М**, используя метил-(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)метил)амино)нонаноат. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=428,3$ $[M+H]^+$, найдено 428,2.

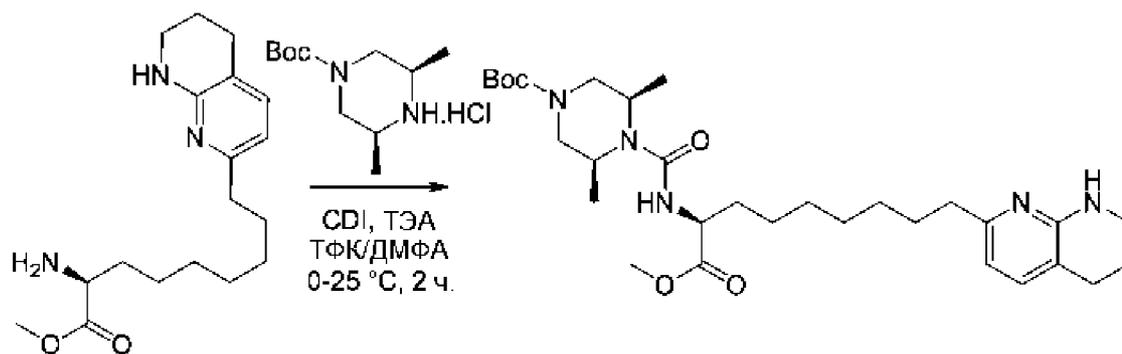
Соединение 96: (S)-2-((2S,6R)-2,6-Диметилпиперидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой К, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата И (2S,6R)-2,6-диметилпиперидина, используя способы N и M с метил-(S)-2-((2S,6R)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=445,3$ $[M+H]^+$, найдено 445,2.

Соединение 97: (S)-2-((2S,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой К, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (2S,5R)-2,5-диметилпирролидина в способах N и M с метил-(S)-2-((2S,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=431,3$. $[M+H]^+$, найдено 431,2.

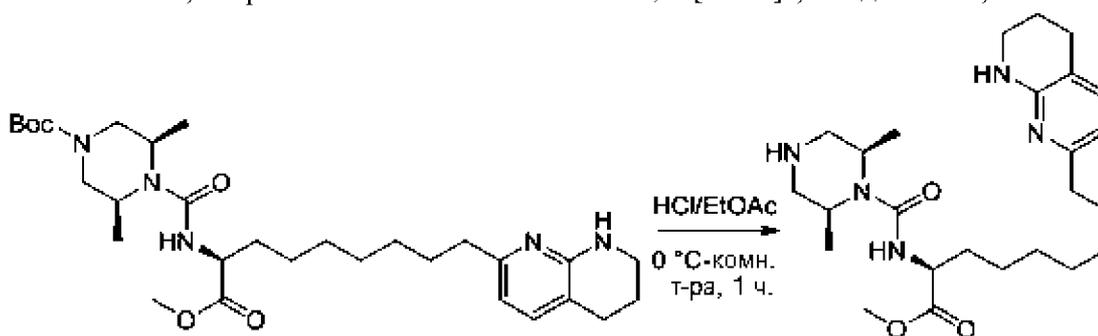
Соединение 98: (S)-2-((2R,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой К, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (2R,5R)-2,5-диметилпирролидина, используя способы N и M с метил-(S)-2-((2R,5R)-2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=431,3$. $[M+H]^+$, найдено 431,3.

Соединение 99: (S)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой К, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (3R,5R)-3,5-диметилморфолина в способах N и M с метил-(S)-2-((3R,5R)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=447,3$ $[M+H]^+$, найдено 447,3.

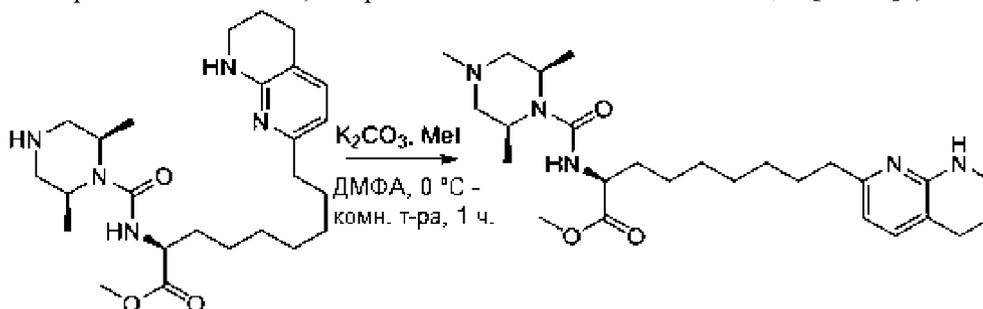
Соединение 100: (S)-2-((3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой К, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и (3R,5S)-3,5-диметилморфолина в способах N и M с метил-(S)-2-((3R,5S)-3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=447,3$ $[M+H]^+$, найдено 447,3.



Трет-бутил-(3R,5S)-4-(((S)-1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат. К смеси трет-бутил-(3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата; гидрохлорида (200 мг, 800 мкмоль) в ТГФ (2 мл) и ДМФА (2 мл) добавляли CDI (130 мг, 800 мкмоль) и ТЭА (250 мг, 2,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в атмосфере N₂ в течение 3 часов. Добавляли метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат (218 мг, 613 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов. Водную фазу экстрагировали ЕА, сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали и очищали препаративной ТСХ (ЕА:MeOH=10:1) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение m/z=560,4. [M+H]⁺, найдено 560,3.



Метил-(S)-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К смеси трет-бутил-(3R,5S)-4-(((S)-1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (247 мг, 441 мкмоль) в ЕА (1 мл) добавляли HCl/ЕА (4 М, 4,41 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Остаток концентрировали в вакууме с получением 140 мг указанного в заголовке соединения в виде неочищенного желтого твердого вещества, которое напрямую использовали для следующей реакции. ЖХМС, теоретическое значение m/z=460,3. [M+H]⁺, найдено 460,1.



Метил-(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((2R,6S)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксамидо)нонаноат. К смеси метил-(S)-2-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (140 мг, 280 мкмоль, HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли K₂CO₃ (78 мг, 560 мкмоль) и метилйодид (60 мг, 420 мкмоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Водную фазу экстрагировали EA, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной ТСХ (EA:MeOH=10:1) с получением 44 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС, теоретическое значение m/z=474,3. [M+H]⁺, найдено 474,3.

Соединение 101: (S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((2R,6S)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксамидо)нонановая кислота. Получали в соответствии со **способом М**, используя метил-(S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-((2R,6S)-2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксамидо)нонаноат, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. 400 МГц 1H ЯМР, метанол-d₄, δ м.д. 7,43 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 6,49 (д, J=7,34 Гц, 1 H) 4,23 (т, J=5,81 Гц, 1 H) 4,04-4,16 (м, 2 H) 3,40-3,51 (м, 2 H) 2,70-2,82 (м, 4 H) 2,64 (т, J=7,64 Гц, 2 H) 2,31 (с, 3 H) 2,10-2,20 (м, 2 H) 1,88-1,98 (м, 2 H) 1,71-1,87 (м, 2 H) 1,67 (шд, J=6,60 Гц, 2 H) 1,29-1,41 (м, 14 H). ЖХМС, теоретическое значение m/z=460,3. [M+H]⁺, найдено 460,3.

Соединение 102: (2S)-2-(3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой Е**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоновой кислоты, используя **способы К и М** с метил-(2S)-2-(3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение m/z=457,6 [M+H]⁺, найдено 457,3.

Соединение 103: (S)-2-((1R,5S,9S)-3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали **способом I**, используя метил-(2S)-2-(3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат и **способом С** с метил-(2S)-2-(3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом с получением указанного в заголовке соединения как первого элюированного изомера; абсолютную стереохимию у амидного атома углерода не определяли, как показано волнистой связью для **соединения 103** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение m/z=499,3 m/z [M+H]⁺, найдено 499,3. 400 МГц 1H ЯМР, метанол-d₄, δ м.д. 7,40-7,48 (м, 1 H) 6,52 (д, J=7,28 Гц, 1 H) 4,54-4,64 (м, 1 H) 4,30-4,40 (м, 1 H) 4,02 (шд, J=13,45 Гц, 1 H) 3,42-3,51 (м, 3 H) 2,90-3,02 (м, 1 H) 2,78 (т, J=6,17 Гц, 2 H) 2,59-2,67 (м, 3 H) 2,33 (шс, 2 H) 2,12 (с, 3 H) 2,10-2,14 (м, 1 H) 1,55-2,03 (м, 11 H) 1,55-2,03 (м, 1 H) 1,30-1,46 (м, 9 H).

Соединение 104: (S)-2-((1R,5S,9R)-3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.

Получали в соответствии со **способом С** с метил-(2S)-2-(цис-3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом, с получением указанного в заголовке соединения как второго элюированного изомера; абсолютную стереохимию у амидного атома углерода не определяли, как показано волнистой связью для **соединения 104** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=499,3$ m/z $[M+H]^+$, найдено 499,3. 400 МГц 1H ЯМР, метанол- d_4 , δ м.д. 7,45 (дд, $J=7,28, 5,07$ Гц, 1 H) 6,51 (шд, $J=4,63$ Гц, 1 H) 4,29 (шд, $J=13,01$ Гц, 2 H) 3,67-3,85 (м, 2 H) 3,42-3,50 (м, 2 H) 3,13-3,28 (м, 1 H) 2,78 (шт, $J=6,06$ Гц, 2 H) 2,64 (шт, $J=7,61$ Гц, 2 H) 2,57 (шс, 1 H) 2,21-2,36 (м, 2 H) 2,07 (д, $J=2,65$ Гц, 3 H) 1,59-2,00 (м, 11 H) 1,47-1,57 (м, 1 H) 1,36 (шс, 8 H).

Соединение 105: (S)-2-(4-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой Е**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой, **способ Н** с (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислотой, **способ J** с (S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислотой и 1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегидом, и **способ С** с метил-(S)-2-(4-метил-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=525,3$ $[M+H]^+$, найдено 525,4.

Соединение 106: (S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислотой, и **способ С** с метил-(S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=557,4$ $[M+H]^+$, найдено 557,3.

Соединение 107: (2S)-2-(адамантан-1-карбониламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и (3r,5r,7r)-адамантан-1-карбоновой кислотой, и **способ С** с метил-(S)-2-((3S,5S,7S)-адамантан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=468,3$ $[M+H]^+$, найдено 468,3.

Соединение 108: (S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислотой, и **способ С** с метил-(S)-2-(4-((трет-

бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=545,4$ $[M+H]^+$, найдено 545,3.

Соединение 109: (S)-2-(4-амино-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали, используя способ Н с (S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислотой. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=445,3$ $[M+H]^+$, найдено 445,3.

Соединение 110: (S)-2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали, используя способ Н с (S)-2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислотой. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=457,3$ $[M+H]^+$, найдено 457,3.

Соединение 111: (S)-2-(4-ацетамидо-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали, используя способ I с (S)-2-(4-амино-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислотой. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=487,3$ $[M+H]^+$, найдено 487,3.

Соединение 112: (S)-2-((S)-5,5-диметил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и (S)-5,5-диметил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-4-карбоновой кислотой, и используя способ С с метил-(S)-2-((S)-5,5-диметил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=589,2$ $[M+H]^+$, найдено 589,2.

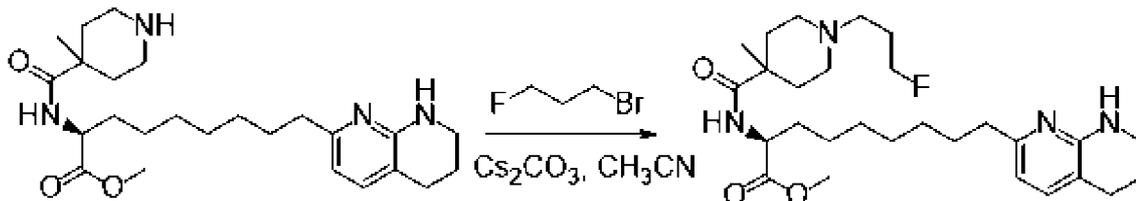
Соединение 113: (R)-2-((S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой А, используя способ А с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и (фенилсульфонил)-L-пролином, и используя способ С с метил-(S)-2-((S)-1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение=543,3 $[M+H]^+$, найдено 543,3.

Соединение 114: (S)-2-(4-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со схемой Е, используя способ А с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой, способ Н с трет-бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилатом, способ J с метил-(S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-

тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 3,3,3-трифторпропаналем, и **способ С** с метил-(S)-2-(4-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=527,3$ $[M+H]^+$, найдено 527,3.

Соединение 115: (2S)-2-[(1-ацетил-4-метил-пиперидин-4-карбонил)амино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой Е**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой, **способ Н** с трет-бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилатом, **способ I** с метил-(S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и уксусным ангидридом, и **способ С** с метил-(S)-2-(1-ацетил-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=473,3$ $[M+H]^+$, найдено 473,3.

Соединение 116: (S)-2-(4-метил-1-пивалоилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой Е**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой, **способ Н** с трет-бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилатом, **способ I** с метил-(S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и пивалоилхлоридом, и **способ С** с метил-(S)-2-(4-метил-1-пивалоилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=515,4$ $[M+H]^+$, найдено 515,3.

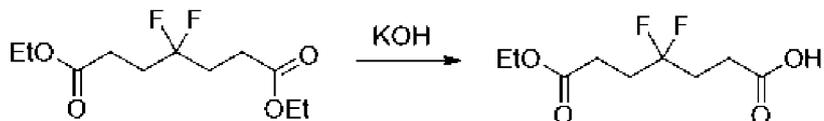


Метил-(S)-2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноат. К раствору метил-(S)-2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (99,99 мг, 0,225 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (146,56 мг, 0,450 ммоль, 2 экв.) и 1-бром-3-фторпропан (30 мкл, 0,337 ммоль, 1,5 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, после чего ЖХМС показала частичное превращение. Реакционную смесь нагревали до 50 °С в течение 1 часа, после чего ЖХМС показала полное превращение. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (3x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄,

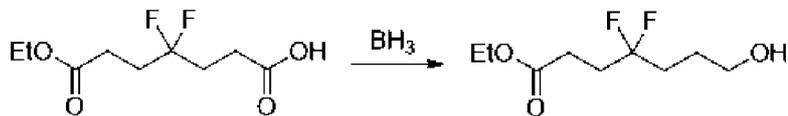
фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал напрямую использовали для следующей реакции.

Соединение 117: (S)-2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой Е**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой, **способ Н** с трет-бутил-(S)-4-((1-метокси-1-оксо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонан-2-ил)карбамоил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилатом, и **способ С** с метил-(S)-2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=491,3$ $[M+H]^+$, найдено 491,3.

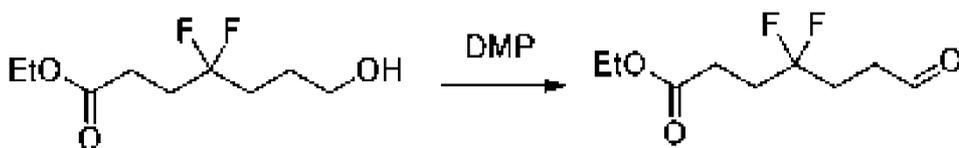
Соединение 118: (S)-2-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, используя **способ А** с метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом и 4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислотой, и используя **способ С** с метил-(S)-2-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноатом. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=448,3$ $[M+H]^+$, найдено 448,2.



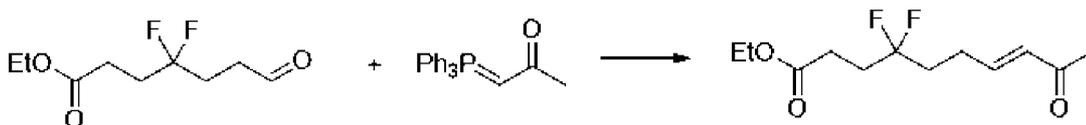
7-Этоксидифтор-7-оксогептановая кислота. Раствор указанного сложного диэфира (5,00 г, 19,8 ммоль) в этаноле охлаждали до 0 °С; к реакционной смеси медленно добавляли раствор KOH (1,22 г, 21,8 ммоль) в этаноле. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали смесью гексаны:EA (3:1). Водную фазу подкисляли 1 н. раствором HCl и экстрагировали EA. Органические фазы объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2,88 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 65%). ЖХМС (ИЭР+): $m/z=225,21$ $[M+H]^+$.



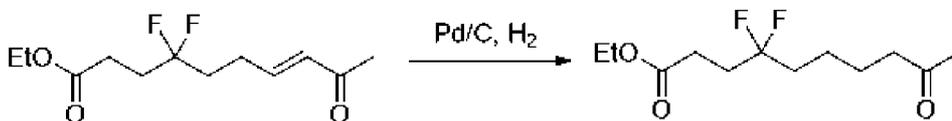
Этил-4,4-дифтор-7-гидроксигептаноат. К охлажденному раствору указанной кислоты (2,88 г, 12,8 ммоль) в ТГФ на ледяной бане добавляли раствор BH₃/ТГФ. После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали MeOH, затем водой, экстрагировали EA, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:EA=2:1) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=211,127$ $[M+H]^+$.



Этил-4,4-дифтор-7-оксогептаноат. К раствору указанного спирта (1,1 г, 5,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре добавляли периодинан Десс-Мартина (2,7 г, 6,3 ммоль) и перемешивали полученную смесь еще 2 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, затем медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали через слой диоксида кремния и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое напрямую использовали для следующей реакции. 400 МГц ^1H ЯМР, CDCl_3 , δ 9,82 (т, $J=1,0$ Гц, 1H), 4,16 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,82-2,60 (м, 2H), 2,62-2,39 (м, 2H), 2,36-2,04 (м, 4H), 1,27 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

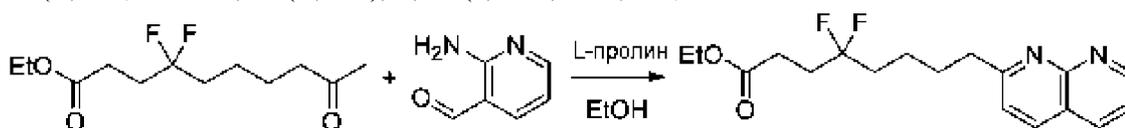


Этил-(E)-4,4-дифтор-9-оксодец-7-еноат. Смесь этил-4,4-дифтор-7-оксогептаноата (1,08 г, 5,20 ммоль) и 1-(трифенилфосфоранилиден)-2-пропанона (1,99 г, 6,24 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагревали до 80°C в течение 10 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли H_2O и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:ЕА=3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=249,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 400 МГц ^1H ЯМР, CDCl_3 , δ 6,79 (дт, $J=16,0$, 6,8 Гц, 1H), 6,11 (дт, $J=15,9$, 1,6 Гц, 1H), 4,25-4,04 (м, 2H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,46 (дтд, $J=9,8$, 6,6, 1,6 Гц, 2H), 2,33-2,14 (м, 5H), 2,12-1,91 (м, 2H), 1,36-1,16 (м, 3H).

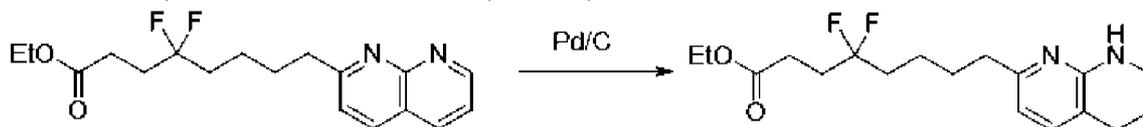


Этил-4,4-дифтор-9-оксодеканоат. В колбу, содержащую этил-4,4-дифтор-9-оксодец-7-еноат (2,17 г, 8,72 ммоль), загружали 10% мас. Pd/C (244 мг) и затем разбавляли MeOH (30 мл). Колбу вакуумировали и наполняли H_2 три раза, затем перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=251,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 400 МГц ^1H ЯМР, CDCl_3 , δ

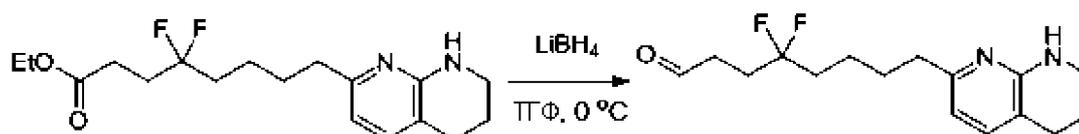
4,15 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,48 (дт, $J=20,4, 7,4$ Гц, 4H), 2,28-2,08 (м, 5H), 1,95-1,73 (м, 2H), 1,67-1,54 (м, 2H), 1,53-1,39 (м, 2H), 1,26 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).



Этил-4,4-дифтор-8-(1,8-нафтиридин-2-ил)октаноат. К смеси этил-4,4-дифтор-9-оксодеcanoата (2,18 г, 8,70 ммоль) и 2-аминопиридин-3-карбальдегида (1,17 г, 9,57 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли L-пролин (501 мг, 4,35 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 85 °С в течение 12 часов. Смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:EA=1:1-1:3) с получением этил-4,4-дифтор-8-(1,8-нафтиридин-2-ил)октаноата (1,36 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=337,1$ $[M+H]^+$. 400 МГц 1H ЯМР, $CDCl_3$, δ 9,09 (дд, $J=4,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,16 (дд, $J=8,1, 2,0$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,1, 4,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,14 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,56-2,41 (м, 2H), 2,17 (тдд, $J=16,6, 8,9, 6,8$ Гц, 2H), 2,06-1,82 (м, 4H), 1,70-1,53 (м, 2H), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).



Этил-4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октаноат. В колбу, содержащую этил-4,4-дифтор-8-(1,8-нафтиридин-2-ил)октаноат (1,36 г, 4,04 ммоль), загружали 20% мас. $Pd(OH)_2/C$ (57 мг, 0,40 ммоль) и обрабатывали реакционную смесь MeOH (15 мл). Колбу вакуумировали и наполняли H_2 три раза, затем перемешивали в атмосфере H_2 в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексаны:EA) с получением этил-4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октаноата в виде прозрачного маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=341,142$ $[M+H]^+$.



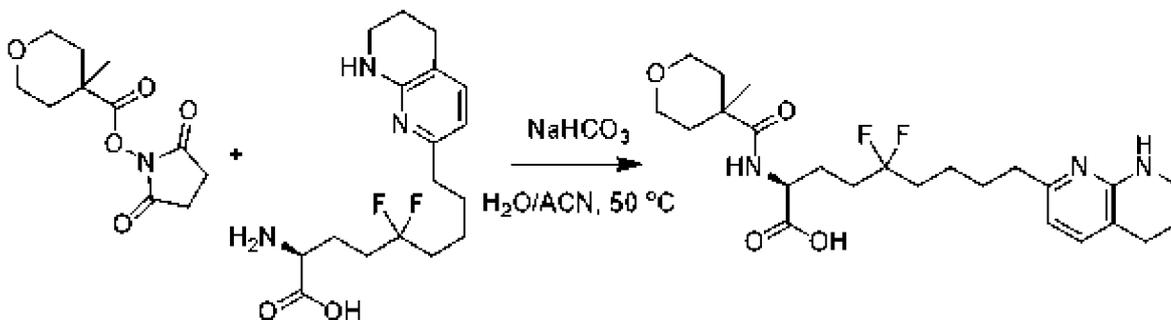
4,4-Дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октаналь. К охлажденному раствору этил-8-(8-ацетил-5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-4,4-дифтороктаноата (830 мг, 2,17 ммоль) в ТГФ (15 мл) на ледяной бане добавляли раствор $LiBH_4/THF$ (4,34 ммоль). После добавления реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0 °С в течение 2 часов, затем обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl . Смесь отфильтровывали и экстрагировали фильтрат EA. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=299,1$ $[M+H]^+$. 400 МГц 1H ЯМР, $CDCl_3$, δ 7,08 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,67 (т, $J=6,3$ Гц, 4H), 3,48-3,35 (м,

2H), 2,71 (дт, J=12,6, 6,5 Гц, 2H), 2,58 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,99-1,79 (м, 6H), 1,72 (тт, J=16,1, 7,1 Гц, 3H), 1,61-1,46 (м, 3H), 1,23 (с, 9H).



4,4-Дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октаналь.

К охлажденному до -78°C раствору ДМСО (116 мкл, 1,63 ммоль) в ДХМ (3 мл) медленно добавляли оксалилхлорид (72 мкл, 0,82 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Затем добавляли раствор 4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октан-1-ола (163 мг, 0,550 ммоль) в ДХМ (1 мл), затем Et_3N (0,46 мл, 3,3 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, а водную фазу экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого маслянистого вещества. 400 МГц ^1H ЯМР, CDCl_3 , δ 9,81 (с, 1H), 7,10 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,31 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,49-3,33 (м, 3H), 2,76-2,52 (м, 4H), 1,88 (тт, J=16,3, 7,5 Гц, 5H), 1,70 (к, J=7,7 Гц, 2H), 1,33-1,07 (м, 2H).



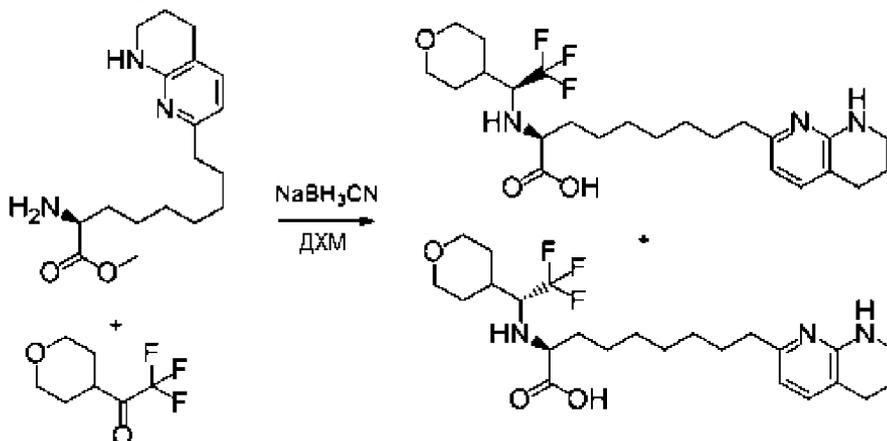
Соединение 119: (S)-5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.

Раствор 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (6,0 мг, 22 мкмоль), полученного **способом S**, (S)-2-амино-5,5-дифтор-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты (5,0 мг, 15 мкмоль) и NaHCO_3 (7,0 мг, 73 мкмоль) в смешанном растворителе вода:ACN (1:3, 1 мл) нагревали до 50°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты. ЖХМС (ИЭР+): $m/z=468,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. 400 МГц ^1H ЯМР, метанол- d_4 , δ 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61 (дт, J=7,3, 1,3 Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,45 (тд, J=8,3, 7,7, 4,8 Гц, 1H), 3,77 (дт, J=11,9, 4,3 Гц, 2H), 3,66-3,45 (м, 4H), 2,84 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,06 (с, 4H), 2,02-1,83 (м, 6H), 1,76 (п, J=7,7 Гц, 2H), 1,67-1,44 (м, 4H), 1,25 (с, 3H).

Соединение 120: (R)-5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота.

Получали в соответствии со **способом Q** с 4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октаналем, **способом R** с (R)-N-((R)-1-циано-4,4-дифтор-8-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)октил)-2-метилпропан-2-сульфинамидом, и **способом P** с (S)-2-амино-5,5-дифтор-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислотой и 2,5-диоксопирролидин-1-ил-4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилатом, полученным **способом S** с использованием 4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=468,3 [M+H]^+$, найдено 468,3. 400 МГц 1H ЯМР, метанол- d_4 , δ 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,64 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,45 (тд, $J=8,4, 7,8, 4,9$ Гц, 1H), 3,77 (дт, $J=11,7, 4,3$ Гц, 2H), 3,66-3,45 (м, 4H), 2,84 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 2,74 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,20-2,04 (м, 4H), 1,95 (тк, $J=14,6, 5,1, 3,7$ Гц, 6H), 1,76 (п, $J=7,7$ Гц, 2H), 1,64-1,45 (м, 4H), 1,25 (с, 3H).

Соединение 121: (S)-5,5-дифтор-2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. К раствору (S)-2-амино-5,5-дифтор-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты (5 мг, 0,01 ммоль) в ПА (0,5 мл) добавляли 4-хлорхиназолин (4 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 1 часа, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=470,3 [M+H]^+$, найдено 470,3.

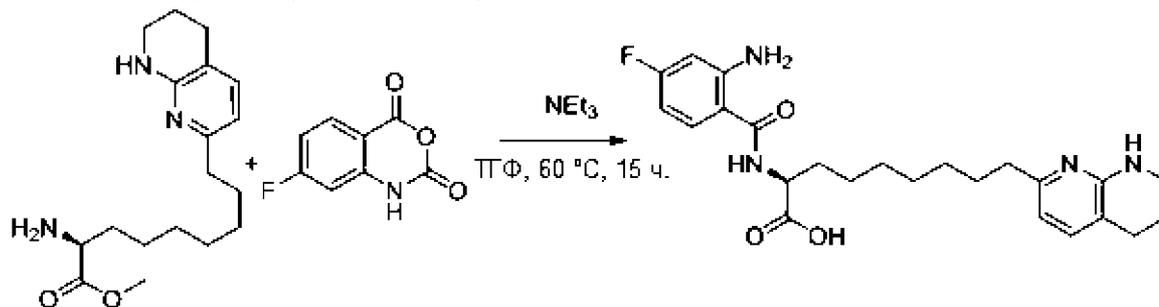


Соединение 122 и 123: К раствору метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата (66 мг, 0,21 ммоль) и 2,2,2-трифтор-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она (45 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (16 мг, 0,25 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи.

Соединение 122: (2S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил]аминононановая кислота. Полученную выше реакционную смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения как первого элюированного изомера; абсолютную стереохимию у трифторметильного стереоцентра не определяли,

как обозначено волнистой связью для соединения **123** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=472,3$ $[M+H]^+$, найдено 472,3.

Соединение 123: (2S)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-[[**(1R)**]-2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил]амино]нонановая кислота. Полученную выше реакцию смесь концентрировали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения как второго элюированного изомера; абсолютную стереохимию у трифторметильного стереоцентра не определяли, как обозначено волнистой связью для соединения **123** на **Фиг. 1**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=472,3$ $[M+H]^+$, найдено 472,3.



Соединение 124: (S)-2-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановая кислота. Получали в соответствии со **схемой А**, исходя из метил-(S)-2-амино-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонаноата и 4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты, используя **способы А** и **С**. ЖХМС, теоретическое значение $m/z=442,3$. $[M+H]^+$, найдено 443,2.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Пример В1 - Твердофазный анализ связывания интегрин $\alpha_v\beta_6$

На микропланшеты наносили покрытие из рекомбинантного человеческого интегрин $\alpha_v\beta_6$ (2 мкг/мл) в PBS (100 мкл/лунка, 25 °С, в течение ночи). Раствор с покрытием удаляли, промывали промывочным буфером (0,05% Tween 20; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет блокировали, используя 200 мкл/лунку блокирующего буфера (1% BSA; 5% сахарозы; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS) при 37°С в течение 2 часов. Добавляли разбавленные растворы экспериментальных соединений и рекомбинантный TGF β 1 LAP (0,67 мкг/мл) в связывающем буфере (0,05% BSA; 2,5% сахарозы; 0,5 мМ $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25 °С, промывали и инкубировали 1 час с реагентом биотин-анти-hLAP. Связанное антитело обнаруживали по стрептавидину, конъюгированному с пероксидазой. Значения IC_{50} для экспериментальных соединений рассчитывали по четырехпараметрической логистической регрессии.

Значения IC_{50} , полученные для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ для первой серии выбранных иллюстративных соединений, представлены в **таблице В-1**. Испытанные соединения представляли собой образцы соединений, полученные в соответствии со способами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, указанной в примерах.

Таблица В-1

№ соединения	IC ₅₀ ингибирования $\alpha_v\beta_6$ (нМ) - диапазон
8	<50
24	251-1000
30	251-1000
32	<50
34	50-250
36	50-250
37	<50
38	251-1000
39	<50
42	<50
43	<50
44	<50
45	<50
46	50-250
47	50-250

Пример В2 - Предложенные соединения эффективно ингибируют $\alpha_v\beta_6$ в твердофазном анализе

Выбирали вторую серию иллюстративных соединений для испытания в твердофазном анализе связывания интегрин $\alpha_v\beta_6$. Испытанные соединения представляли собой образцы соединений, полученных в соответствии со способами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, указанной в примерах. Как и в **примере В1**, на микропланшеты наносили покрытие из рекомбинантного человеческого интегрин $\alpha_v\beta_6$ (2 мкг/мл) в PBS (100 мкл/лунка, 25 °С, в течение ночи). Раствор с покрытием удаляли, промывали промывочным буфером (0,05% Tween 20; 0,5 мМ MnCl₂; в 1x TBS). Планшет блокировали, используя 200 мкл/лунку блокирующего буфера (1% BSA; 5% сахарозы; 0,5 мМ MnCl₂; в 1x TBS) при 37° в течение 2 часов. Добавляли разбавленные растворы экспериментальных соединений и рекомбинантный TGF β 1 LAP (0,67 мкг/мл) в связывающем буфере (0,05% BSA; 2,5% сахарозы; 0,5 мМ MnCl₂; в 1x TBS). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25 °С, промывали и инкубировали 1 час с реагентом биотин-анти-hLAP. Связанное антитело обнаруживали по стрептавидину, конъюгированному с пероксидазой. Значения IC₅₀ для экспериментальных соединений рассчитывали по четырехпараметрической логистической регрессии.

Пример В3 - Предложенные соединения эффективно ингибируют $\alpha_v\beta_1$ в твердофазном анализе

Первую и вторую серии иллюстративных соединений испытывали в твердофазном анализе связывания интегрин $\alpha_v\beta_1$. Испытанные соединения представляли собой образцы соединений, полученных в соответствии со способами, описанными в разделе «Синтетические примеры», со стереохимической чистотой, указанной в примерах. Как и в

примерах В1 и В2, на микропланшеты наносили покрытие из рекомбинантного человеческого интегрина $\alpha_v\beta_1$ (2 мкг/мл) в PBS (100 мкл/лунка, 25 °С, в течение ночи). Раствор с покрытием удаляли, промывали промывочным буфером (0,05% Tween 20; 0,5 mM $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет блокировали, используя 200 мкл/лунку блокирующего буфера (1% BSA; 5% сахарозы; 0,5 mM $MnCl_2$; в 1x TBS) при 37° в течение 2 часов. Добавляли разбавленные растворы экспериментальных соединений и рекомбинантный TGF β 1 LAP (0,67 мкг/мл) в связывающем буфере (0,05% BSA; 2,5% сахарозы; 0,5 mM $MnCl_2$; в 1x TBS). Планшет инкубировали в течение 2 часов при 25 °С, промывали и инкубировали 1 час с реагентом биотин-анти-hLAP. Связанное антитело обнаруживали по стрептавидину, конъюгированному с пероксидазой. Значения IC₅₀ для экспериментальных соединений рассчитывали по четырехпараметрической логистической регрессии.

Пример В4 - Предложенные соединения эффективно ингибируют человеческий интегрин $\alpha_v\beta_6$

Первую и вторую серии иллюстративных соединений испытывали на биохимическую эффективность в отношении интегрин $\alpha_v\beta_6$ с использованием анализа близости ALPHASCREEN® (Perkin Elmer, Уолтем, штат Массачусетс) (нерадиоактивный гомогенный анализ усиления люминисценции при сближении с использованием гранул), описанного ранее (Ullman EF et al., Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, том 91, сс. 5426-5430, июнь 1994). Для проверки способности ингибиторов связываться с человеческим интегрином $\alpha_v\beta_6$, соединения-ингибиторы и интегрин инкубировали вместе с комплексом LAP с рекомбинантным TGF β 1 и биотинилированным анти-LAP антителом с акцепторными и донорными гранулами по рекомендациям производителя. Донорные гранулы были покрыты стрептавидином. Акцепторные гранулы содержали хелатообразующий агент, Ni-нитрилотриуксусную кислоту, для связывания с 6xHis-меткой на человеческом интегрине $\alpha_v\beta_6$. Каждый раз инкубацию проводили при комнатной температуре в 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1% BSA с добавлением по 1 mM $CaCl_2$ и $MgCl_2$. Порядок добавления реагентов был следующим: 1. интегрин $\alpha_v\beta_6$, экспериментальное соединение-ингибитор, LAP, биотинилированное анти-LAP антитело и акцепторные гранулы добавляли все вместе. 2. Через 2 часа добавляли донорные гранулы. Еще через 30 минут инкубации проводили считывание образцов.

Связывание интегрин оценивали посредством возбуждения донорных гранул при 680 нм и измерения результирующего флуоресцентного сигнала в диапазоне 520-620 нм на многорежимном планшетридере SynergyNeo2 производства компании Biotek Instruments (Винооски, штат Вермонт, США). Эффективность соединений оценивали посредством определения концентраций ингибитора, необходимых для снижения выхода флуоресцентного света на 50%. Анализ данных для определения IC₅₀ проводили с помощью анализа нелинейной четырехпараметрической логистической регрессии в программном обеспечении Dotmatics ELN (Core Informatics Inc., Брэнфорд, штат Коннектикут).

Пример В5 - Предложенные соединения эффективно ингибируют человеческий интегрин $\alpha_v\beta_1$

Первую и вторую серии иллюстративных соединений испытывали на биохимическую эффективность в отношении интегрина $\alpha_v\beta_1$, используя анализ близости ALPHASCREEN®, описанный в **примере В4**. Для проверки способности ингибиторов связываться с человеческим интегрином $\alpha_v\beta_1$, соединения-ингибиторы и интегрин инкубировали вместе с биотинилированным очищенным человеческим фибронектином с акцепторными и донорными гранулами по рекомендациям производителя. Донорные гранулы были покрыты стрептавидином. Акцепторные гранулы содержали хелатообразующий агент, Ni-нитрилотриуксусную кислоту, для связывания с бxHis-меткой на человеческом интегрине $\alpha_v\beta_1$. Каждый раз инкубацию проводили при комнатной температуре в 50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 0,1% BSA с добавлением по 1 mM CaCl₂ и MgCl₂. Порядок добавления реагентов был следующим: 1. интегрин $\alpha_v\beta_1$, экспериментальное соединение-ингибитор, биотинилированный фибронектин и акцепторные гранулы добавляли все вместе. 2. Через 2 часа добавляли донорные гранулы. Еще через 30 минут инкубации проводили считывание образцов.

Связывание интегрин оценивали посредством возбуждения донорных гранул при 680 нм и измерения результирующего флуоресцентного сигнала в диапазоне 520-620 нм на многорежимном планшетридере SynergyNeo2 производства компании Biotek Instruments (Винооски, штат Вермонт, США). Эффективность соединений оценивали посредством определения концентраций ингибитора, необходимых для снижения выхода флуоресцентного света на 50%. Анализ данных для определения IC₅₀ проводили с помощью анализа нелинейной четырехпараметрической логистической регрессии в программном обеспечении Dotmatics ELN (Core Informatics Inc., Брэнфорд, штат Коннектикут).

Обобщенные результаты ингибирования примеров В1, В2, В3, В4 и В5

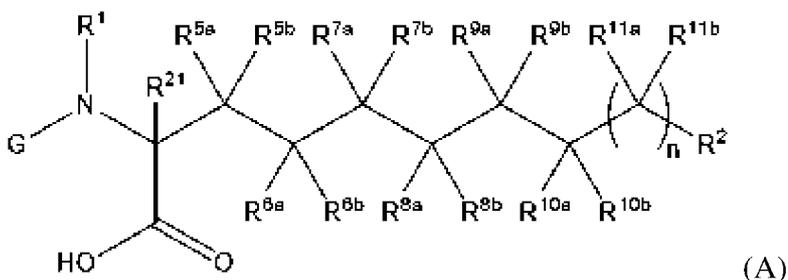
В **таблице В-2** на **Фиг. 2** представлены данные IC₅₀ из **примеров В1, В2, В3, В4 и В5** для ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$ в твердофазных анализах, а также для ингибирования человеческого интегрин $\alpha_v\beta_1$ и $\alpha_v\beta_6$ в анализах близости ALPHASCREEN®. Данные IC₅₀ представлены в четырех диапазонах: ниже 50 нМ; от 50 нМ до менее 250 нМ; от более 250 нМ до менее 1000 нМ; и 1000 нМ и выше.

Все ссылки в данном описании, такие как публикации, патенты, патентные заявки и опубликованные патентные заявки, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Несмотря на то, что изложенное выше изобретение подробно описано с помощью иллюстраций и примеров для обеспечения ясности понимания, специалистам в данной области техники понятно, что на практике могут быть реализованы некоторые незначительные изменения и модификации. Таким образом, данное описание и примеры не следует толковать как ограничение объема данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (А):



или его соль, где:

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{12} , 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{12} , 6-аминопиридин-2-ил, необязательно замещенный группой R^{12} , или (пиридин-2-ил)амино, необязательно замещенный группой R^{12} ;

G представляет собой $-C(O)R^3$ или R^4 ;

R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , C_3-C_{12} циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} , 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{3f} ,

C_3-C_8 циклоалкенил, необязательно замещенный группой R^{3i} ;

R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{4a} , C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{4b} , 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный группой R^{4c} , C_6-C_{14} арил, необязательно замещенный группой R^{4d} , или 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный группой R^{4e} ;

R^{3a} представляет собой C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл для R^{3a} независимо необязательно замещен группой R^{3g} ;

R^{3b} и R^{3c} , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил или 3-12-членный гетероцикл, причем указанный C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил, C_6-C_{14} арил, 5-10-членный гетероарил и 3-12-членный гетероцикл для R^{3b} и R^{3c} независимо необязательно замещен группой R^{3h} ;

R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} и R^{10b} , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий или галоген;

каждый R^{11a} и R^{11b} независимо представляет собой водород, дейтерий или галоген;

n равен 0, 1 или 2;

каждый R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} , R^{3h} , R^{3i} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} и R^{4e} независимо представляет собой оксо или R^{12} ;

каждый R^{12} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, C_6-C_{14} арил, галоген, дейтерий, $-CN$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{14}R^{15}$, $-NO_2$, $-C=NH(OR^{13})$, $-C(O)R^{13}$, -

OC(O)R^{13} , $-\text{C(O)OR}^{13}$, $-\text{C(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)OR}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S(O)R}^{13}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{13}\text{S(O)R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, $-\text{S(O)NR}^{14}\text{R}^{15}$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ или $-\text{P(O)}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, причем указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил и $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил для R^{12} независимо необязательно замещен группой R^{12a} ;

каждый R^{12a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, оксо, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{C(O)R}^{16}$, $-\text{C(O)OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{C(O)OR}^{18}$, $-\text{CN}$, $-\text{S(O)R}^{16}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{16}$, $-\text{P(O)}(\text{OR}^{16})(\text{OR}^{17})$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, причем указанный 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил и $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил для R^{12a} независимо необязательно замещен группой R^{12b} ;

каждый R^{12b} независимо представляет собой дейтерий, оксо, $-\text{OH}$, галоген или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

каждый R^{13} независимо представляет собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем каждый $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^{13} независимо необязательно замещен группой R^{13a} ;

каждый R^{13a} независимо представляет собой галоген, дейтерий, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{P(O)}(\text{OR}^{19})(\text{OR}^{20})$, 3-12-членный гетероцикл или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

каждый R^{14} независимо представляет собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^{14} и R^{15} независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

каждый R^{15} независимо представляет собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-10-членный гетероарил или 3-6-членный гетероцикл, причем указанный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ арил, 5-10-членный гетероарил и 3-6-членный гетероцикл для R^{14} и R^{15} независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$ или оксо;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, галогеном, оксо или $-\text{OH}$;

каждый R^{16} независимо представляет собой водород, дейтерий, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, необязательно

замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R¹⁷ независимо представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R¹⁸ независимо представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

каждый R¹⁹ независимо представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо; и

каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C₂-C₆ алкинил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо;

или R¹⁹ и R²⁰ вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный дейтерием, галогеном, оксо или C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным дейтерием, оксо или галогеном; и

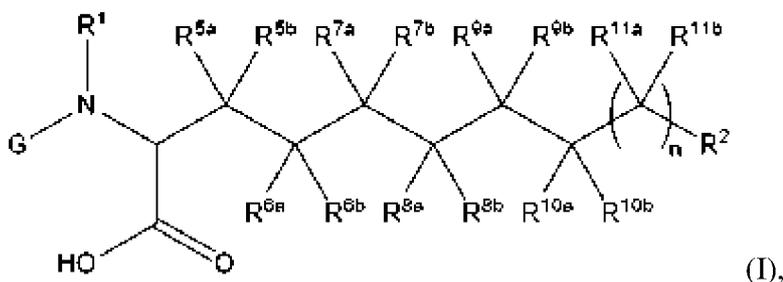
R²¹ представляет собой водород, дейтерий, C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, C₂-C₆ алкенил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо, или C₃-C₆ циклоалкил, необязательно замещенный дейтерием, галогеном или оксо,

при условии, что указанное соединение является отличным от соединения в **таблице 1X** или его соли.

2. Соединение по п. 1 или его соль, отличающееся тем, что R²¹ представляет собой метил, этил, 1-пропил или 2-пропил, и атом углерода, с которым связан R²¹, находится в R-конфигурации или S-конфигурации.

3. Соединение по п. 1 или его соль, отличающиеся тем, что оба R^{7a} и R^{7b} представляют собой: водород, дейтерий или фтор.

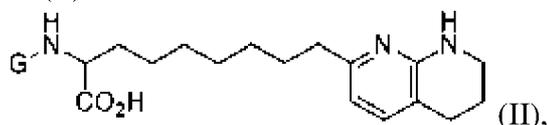
4. Соединение по п. 1 или его соль, отличающееся тем, что R²¹ представляет собой водород, и соединение представлено формулой (I):



причем если G представляет собой $-C(O)R^3$, то R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, $-NR^{3b}R^{3c}$, C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} , или 3-12-членный гетероциклический, необязательно замещенный группой R^{3f} , и каждый R^{12b} независимо представляет собой дейтерий, оксо-, -ОН или галоген.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что n равен 0.
6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что n равен 1.
7. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающиеся тем, что n равен 2.
8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, отличающееся тем, что каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой водород.
9. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, отличающееся тем, что каждый R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} и R^{11b} представляет собой дейтерий.
10. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^{3b} , R^{3c} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , R^{12a} , R^{12b} , R^{13} , R^{13a} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} или R^{20} представляет собой дейтерий.

11. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что R^2 представляет собой 5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил, и указанное соединение представлено соединением формулы (II):



или его соль.

12. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, необязательно замещенный группой R^{3e} , или 3-12-членный гетероциклический, необязательно замещенный группой R^{3f} .

13. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что:

если G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} , то:

R^3 представляет собой C_2-C_6 алкил, необязательно замещенный группой R^{3d} ; или

R^3 представляет собой C_1 алкил, замещенный 2-5 группами R^{3d} ; или

R^3 представляет собой C_1 алкил, замещенный по меньшей мере одной группой R^{3d} , которая дополнительно замещена группой R^{12a} , и

если G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 представляет собой $-OR^{3a}$, то R^{3a} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил; и

если G представляет собой $-C(O)R^3$, и R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$, то:

R^{3b} и R^{3c} отличны от водорода; или

по меньшей мере один из R^{3b} или R^{3c} представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил,

или его соль.

14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его соль, отличающееся тем, что G представляет собой $-C(O)R^3$.

15. Соединение по п. 14 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 0-5 группами R^{3d} .

16. Соединение по п. 15 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой незамещенный C_4-C_5 алкил.

17. Соединение по п. 15 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный 0-5 группами R^{3d} .

18. Соединение по п. 17 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой $-OR^{13}$.

19. Соединение по п. 18 или его соль, отличающееся тем, что R^{13} представляет собой водород или C_1-C_6 алкил.

20. Соединение по п. 17 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой C_6-C_{14} арил, замещенный 0-5 галогенами.

21. Соединение по п. 20 или его соль, отличающееся тем, что R^{3d} представляет собой незамещенный фенил или фенил, замещенный 1-4 галогенами.

22. Соединение по п. 17 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 2-5 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой фенил, и по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой $-OR^{13}$.

23. Соединение по п. 17 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой 3-12-членный гетероцикл, замещенный 0-5 группами $-C(O)OR^{16}$.

24. Соединение по п. 23 или его соль, отличающееся тем, что R^{3d} представляет собой пирролидинил, замещенный по меньшей мере одной группой $-C(O)OR^{16}$.

25. Соединение по п. 23 или 24 или его соль, отличающееся тем, что R^{16} представляет собой C_1-C_4 алкил.

26. Соединение по п. 17 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 0-5 группами R^{12a} .

27. Соединение по п. 26 или его соль, отличающееся тем, что R^{3d} представляет собой незамещенный пиридинил.

28. Соединение по п. 17 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3d} , причем по меньшей мере одна из групп R^{3d} представляет собой $-S(O)_2R^{13}$, $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ или $-S(O)_2NR^{14}R^{15}$.

29. Соединение по п. 14 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, замещенный 0-5 группами R^{3e} .

30. Соединение по п. 29 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой циклогексанил, замещенный 0-5 C_1-C_3 алкилами.

31. Соединение по п. 29 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил.

32. Соединение по п. 14 или его соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой 3-12-членный гетероциклил, замещенный 0-5 группами R^{3f} .

33. Соединение по п. 32 или его соль, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, замещенный 0-5 группами R^{3f} .

34. Соединение по п. 33 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой азетининил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил или морфолинил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{3f} .

35. Соединение по любому из пп. 32-34 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , причем по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой C_1-C_6 алкил, замещенный 0-5 фрагментами, выбранными из группы, состоящей из галогена, $-NR^{16}R^{17}$, $-NR^{16}C(O)OR^{18}$, 5-10-членного гетероарила и C_6-C_{14} арила, причем указанный 5-10-членный гетероарил и C_6-C_{14} арил для R^{3f} независимо замещены 0-5 группами R^{12b} .

36. Соединение по п. 35 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой C_1-C_2 алкил, замещенный 0-5 атомами фтора, $-NH_2$, $-NHC(O)O$ -трет-бутилами, пиридилинами, пиримидинами или фенилами.

37. Соединение по любому из пп. 32-34 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , причем по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{14} арил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{12a} .

38. Соединение по п. 37 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил или незамещенный C_6-C_{14} арил.

39. Соединение по п. 37 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой 5-10-членный гетероарил или C_6-C_{14} арил, каждый из которых независимо замещен 1-5 группами R^{12a} .

40. Соединение по п. 37 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой пиридинил или фенил, каждый из которых независимо является необязательно замещенным.

41. Соединение по п. 40 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой замещенный пиридинил или замещенный фенил.

42. Соединение по п. 40 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой незамещенный пиридинил или незамещенный фенил.

43. Соединение по любому из пп. 30-32 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен 1-5 группами R^{3f} , причем по меньшей мере одна группа R^{3f} представляет собой $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$ или $-S(O)_2R^{13}$.

44. Соединение по п. 43 или его соль, отличающееся тем, что каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 группами $-OR^{18}$, где R^{18} представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 атомами дейтерия, галогена или оксо-группами.

45. Соединение по любому из пп. 32-34 или его соль, отличающееся тем, что R^3 замещен двумя или более группами R^{3f} , причем каждая группа R^{3f} независимо выбрана из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, $-C(O)R^{13}$ и $-C(O)OR^{13}$.

46. Соединение по п. 14 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-OR^{3a}$.

47. Соединение по п. 46 или его соль, отличающиеся тем, что R^{3a} представляет собой C_1 - C_6 алкил или 3-12-членный гетероцикл, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{3g} .

48. Соединение по п. 47 или его соль, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой трет-бутил, замещенный 0-5 группами R^{3g} .

49. Соединение по п. 47 или его соль, отличающиеся тем, что R^{3a} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, замещенный 0-5 группами R^{3g} .

50. Соединение по п. 49 или его соль, отличающееся тем, что R^{3a} представляет собой азетидинил, замещенный 0-5 группами R^{3g} .

51. Соединение по любому из пп. 47-50, отличающееся тем, что R^{3g} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил или $-C(O)OR^{13}$, где R^{13} представляет собой C_1 - C_6 алкил.

52. Соединение по п. 14 или его соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-NR^{3b}R^{3c}$.

53. Соединение по п. 52 или его соль, отличающееся тем, что R^{3b} и R^{3c} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил.

54. Соединение по п. 53 или его соль, отличающееся тем, что оба R^{3b} и R^{3c} представляют собой C_2 алкил.

55. Соединение по любому из пп. 1-11 или его соль, отличающиеся тем, что G представляет собой R^4 .

56. Соединение по п. 55 или его соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный 0-5 группами R^{4a} .

57. Соединение по п. 56 или его соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_1 - C_2 алкил, замещенный 0-5 группами R^{4a} .

58. Соединение по п. 56 или 57 или его соль, отличающееся тем, что R^4 замещен 1-5 группами R^{4a} , причем по меньшей мере одна группа R^{4a} представляет собой 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил или C_6 - C_{14} арил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{12a} .

59. Соединение по п. 58 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{4a} представляет собой 10-членный гетероцикл, 9-10-членный гетероарил или C_6 арил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{12a} .

60. Соединение по п. 59 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{4a} представляет собой хинолинил, пирролопиридинил или фенил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{12a} .

61. Соединение по любому из пп. 58-60 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{4a} замещена 0-1 группой R^{12a} .

62. Соединение по любому из пп. 58-60 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{4a} является незамещенной.

63. Соединение по п. 55 или его соль, отличающиеся тем, что R^4 представляет собой 5-10-членный гетероарил, замещенный 0-5 группами R^{4e} .

64. Соединение по п. 63 или его соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой пиримидинил, замещенный 0-3 группами R^{4e} .

65. Соединение по п. 64 или его соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой пиримидин-4-ил или пиримидин-2-ил, каждый из которых независимо замещен 0-3 группами R^{4e} .

66. Соединение по любому из пп. 63-65 или его соль, отличающееся тем, что R^4 является незамещенным.

67. Соединение по любому из пп. 63-65 или его соль, отличающееся тем, что R^4 замещен 1-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой C_1-C_6 алкил, 3-12-членный гетероцикл, 5-10-членный гетероарил, $-NR^{14}R^{15}$ или $-S(O)_2R^{13}$, и указанный C_1-C_6 алкил, 3-12-членный гетероцикл и 5-10-членный гетероарил для R^{4e} независимо замещены 0-5 группами R^{12a} .

68. Соединение по п. 67 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой C_1-C_4 алкил, 5-6-членный гетероцикл или 6-членный гетероарил, каждый из которых независимо замещен 0-5 галогенами.

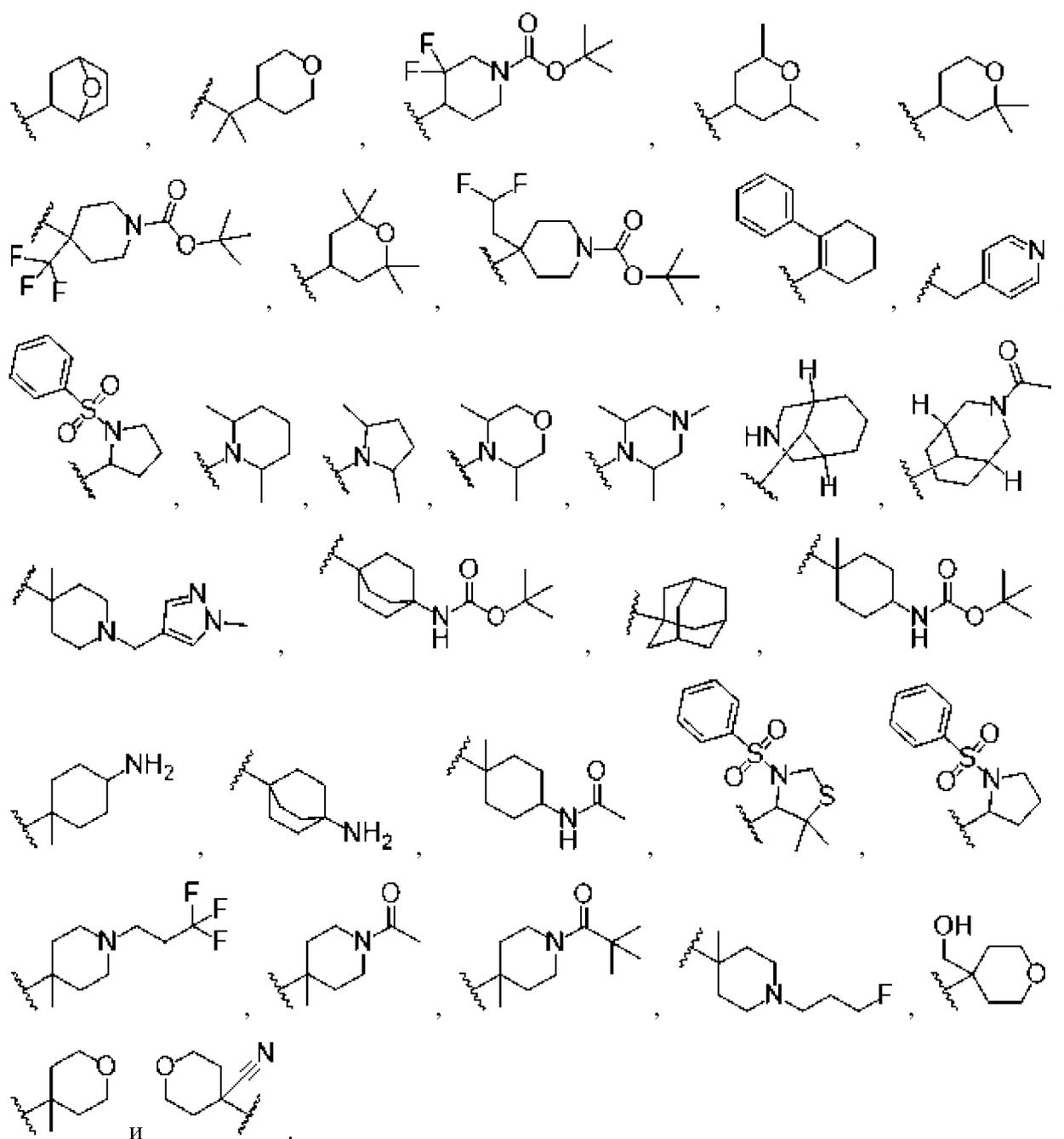
69. Соединение по п. 68 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^{4e} представляет собой метил, дифторметил, трифторметил, трет-бутил, пирролидинил, морфолинил или необязательно замещенный пиперидинил.

70. Соединение по п. 67 или его соль, отличающееся тем, что R^4 замещен 2-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой метил и по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой трифторметил.

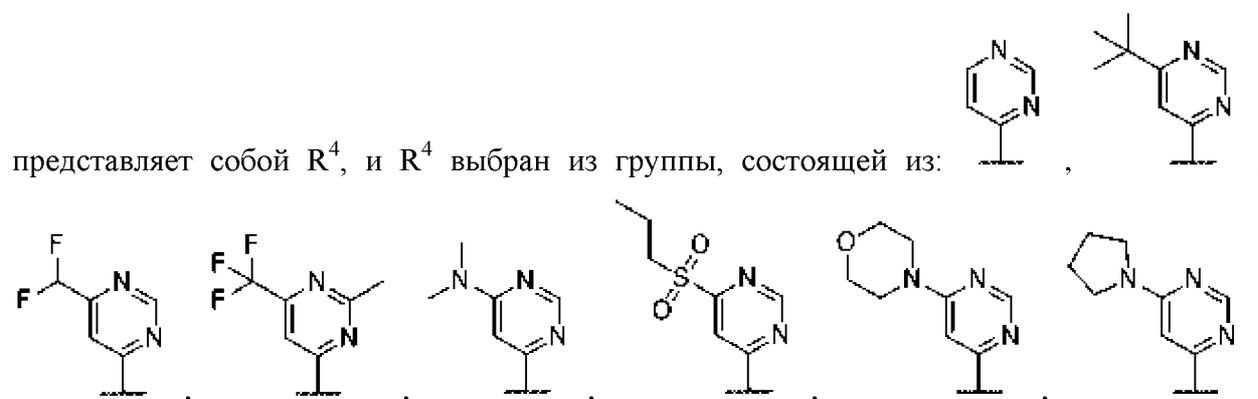
71. Соединение по п. 63 или его соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой хиназолинил или пиразолопиримидинил, каждый из которых независимо замещен 0-5 группами R^{4e} .

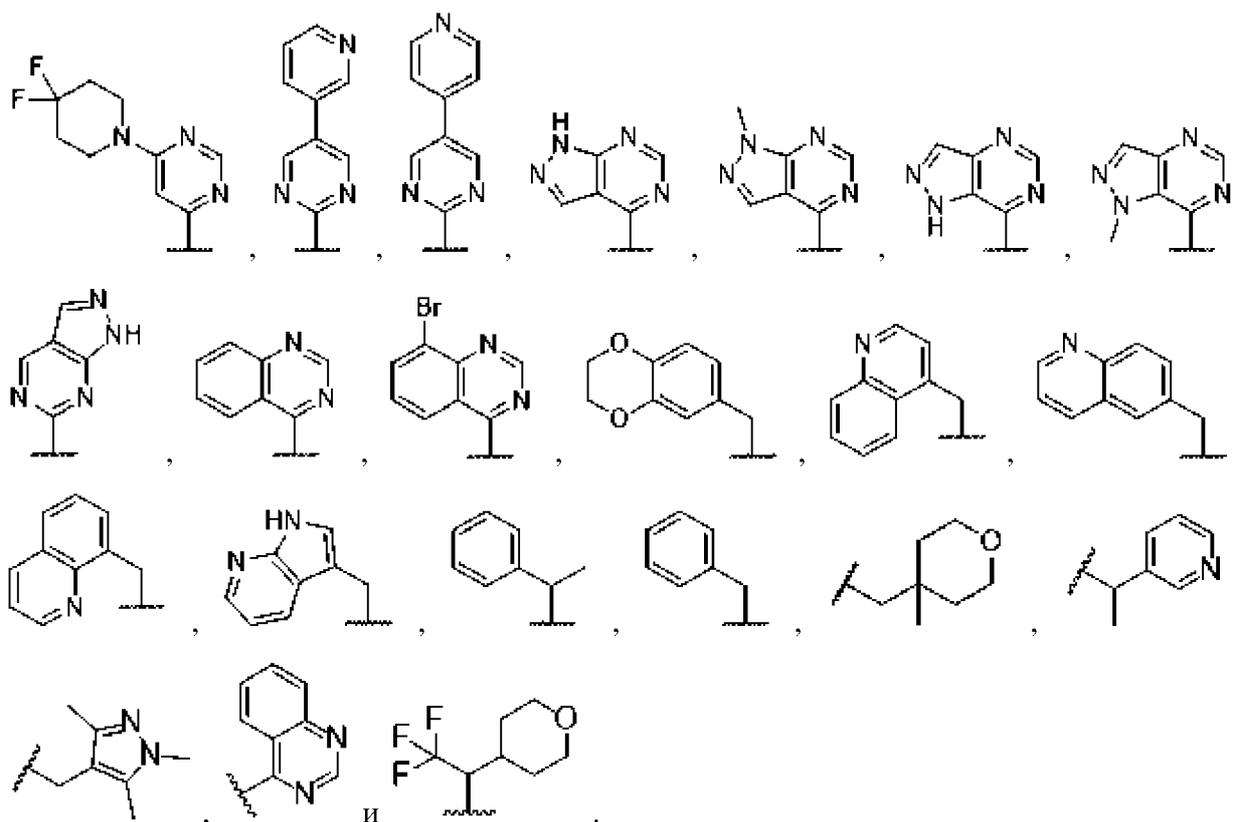
72. Соединение по п. 71 или его соль, отличающееся тем, что R^4 является незамещенным.

73. Соединение по п. 71 или его соль, отличающееся тем, что R^4 замещен 1-5 группами R^{4e} , причем по меньшей мере одна группа R^{4e} представляет собой C_1-C_6 алкил или галоген.



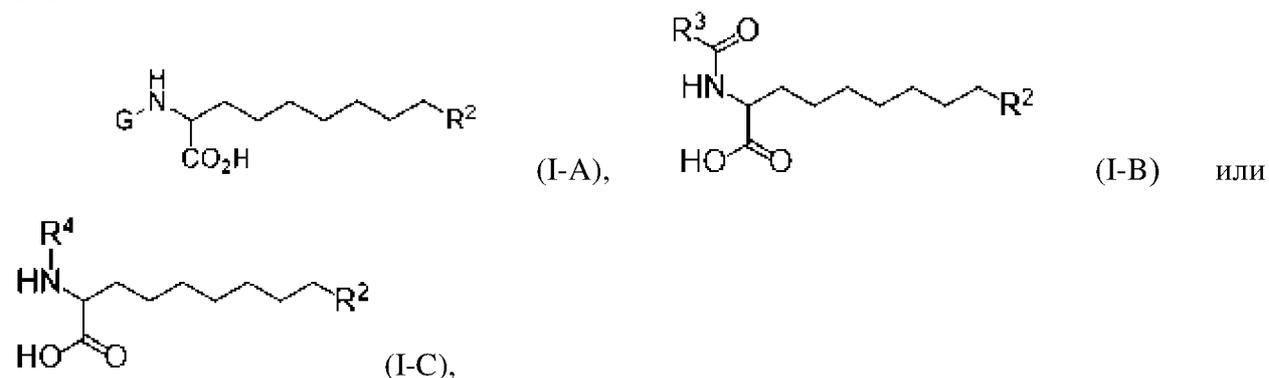
75. Соединение по любому из пп. 1-11 или его соль, отличающееся тем, что G





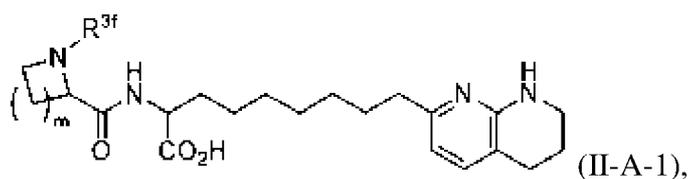
76. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, отличающееся тем, что по меньшей мере один из R^{3b} , R^{3c} , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} , R^{12a} , R^{12b} , R^{13} , R^{13a} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} или R^{21} представляет собой дейтерий.

77. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (I-A), (I-B) или (I-C):



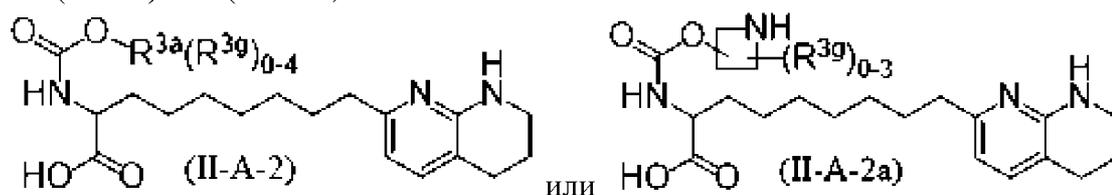
или соль любых вышеуказанных соединений.

78. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-A-1):



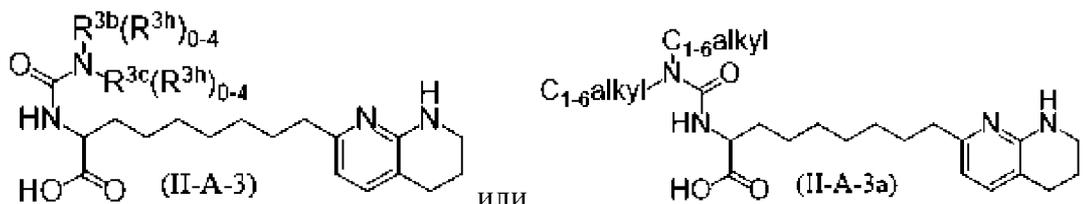
или его соль.

79. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-A-2) или (II-A-2a):



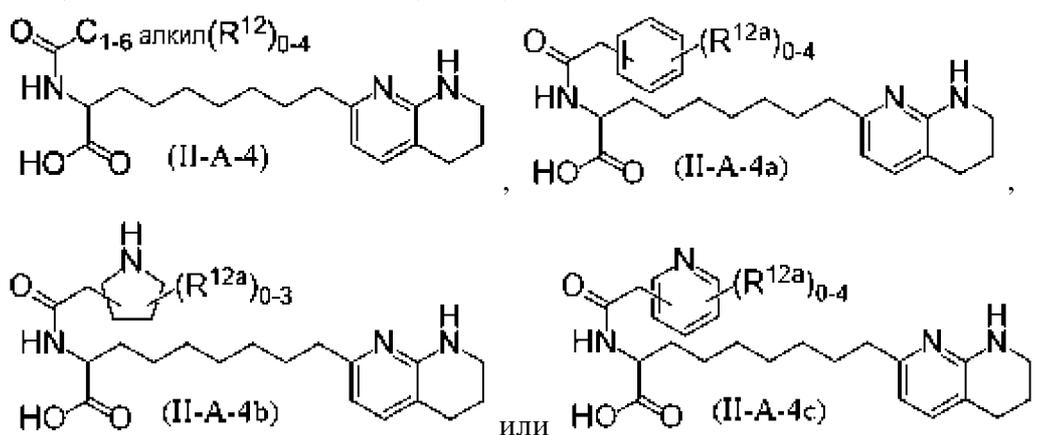
или соль любых вышеуказанных соединений.

80. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-A-3) или (II-A-3a):



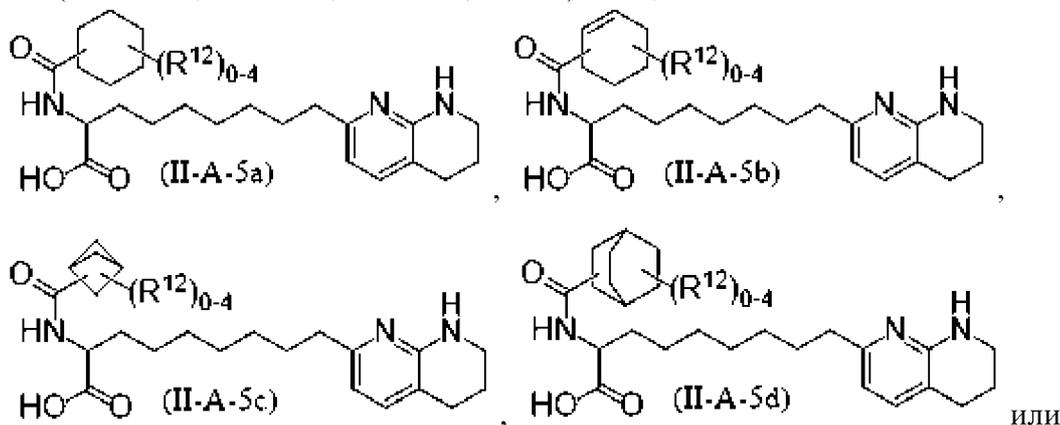
или соль любых вышеуказанных соединений.

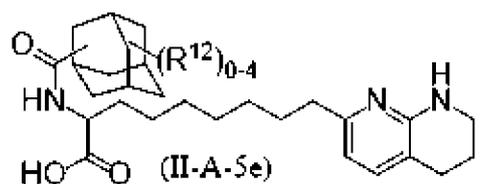
81. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-A-4), (II-A-4a), (II-A-4b) или (II-A-4c):



или соль любых вышеуказанных соединений.

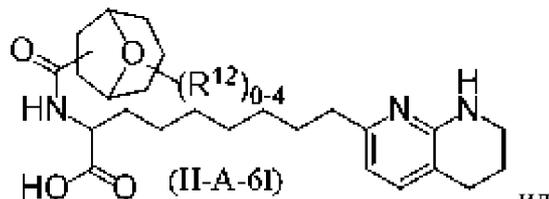
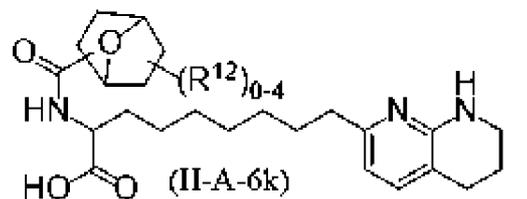
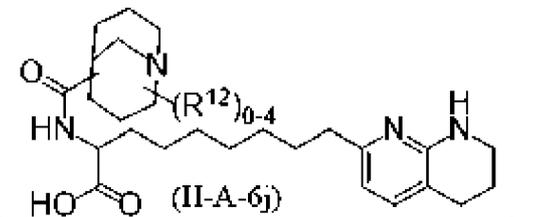
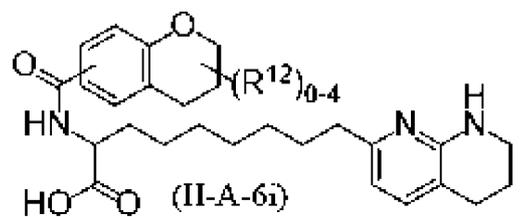
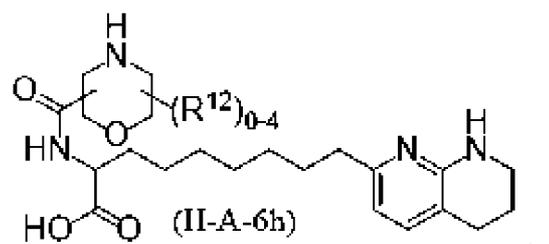
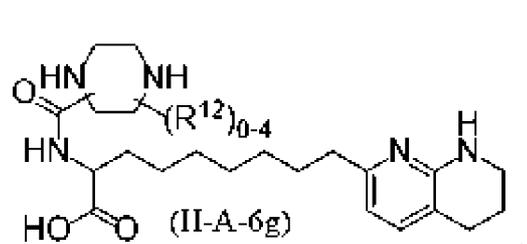
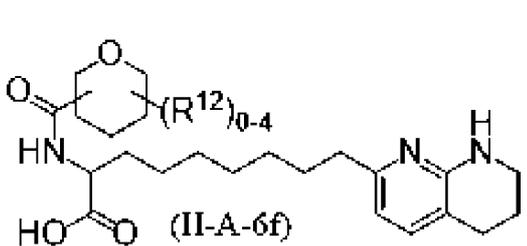
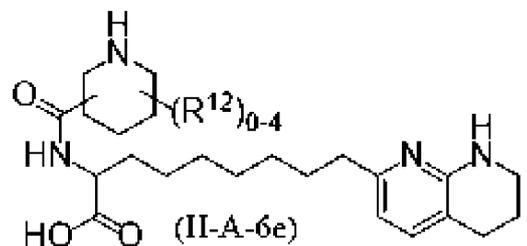
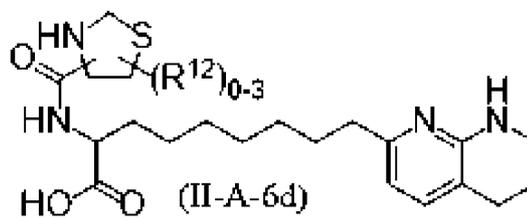
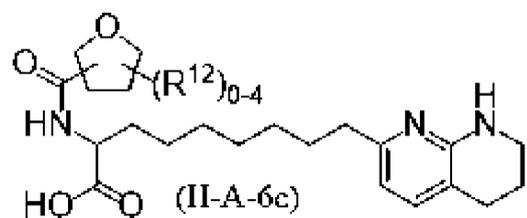
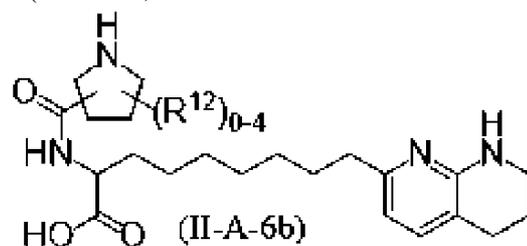
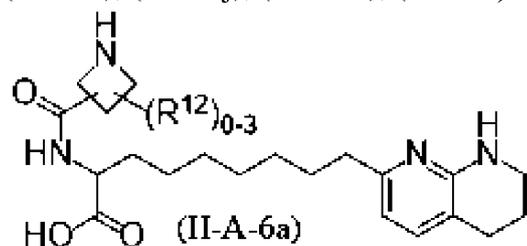
82. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-A-5a), (II-A-5b), (II-A-5c), (II-A-5d) или (II-A-5e):



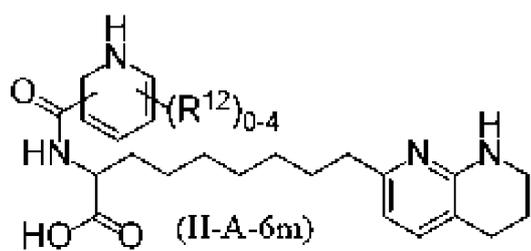


или соль любых вышеуказанных соединений.

83. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено любой из формул (II-A-6a), (II-A-6b), (II-A-6c), (II-A-6d), (II-A-6e), (II-A-6f), (II-A-6g), (II-A-6h), (II-A-6i), (II-A-6j), (II-A-6k), (II-A-6l) или (II-A-6m):

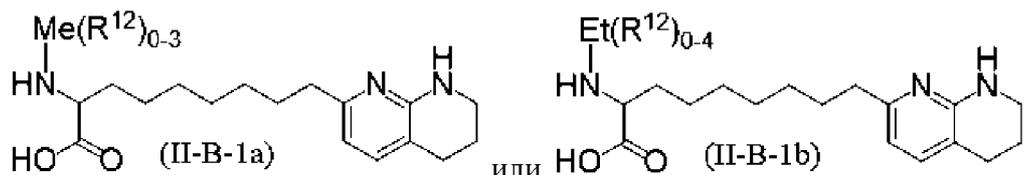


или



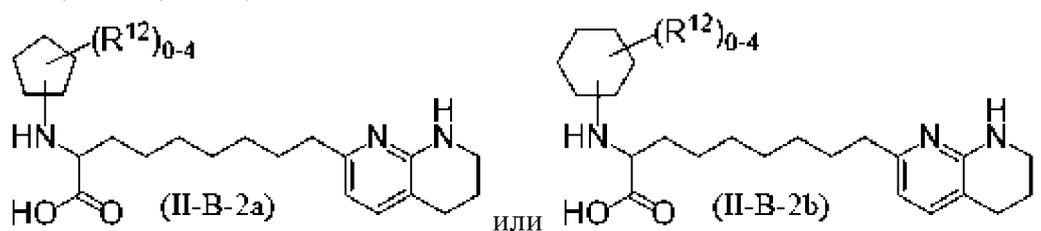
или соль любых вышеуказанных соединений.

84. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-B-1a) или (II-B-1b):



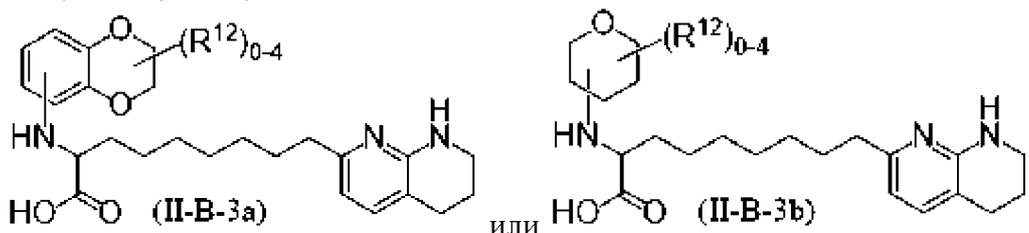
или соль любых вышеуказанных соединений.

85. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-B-2a) или (II-B-2b):



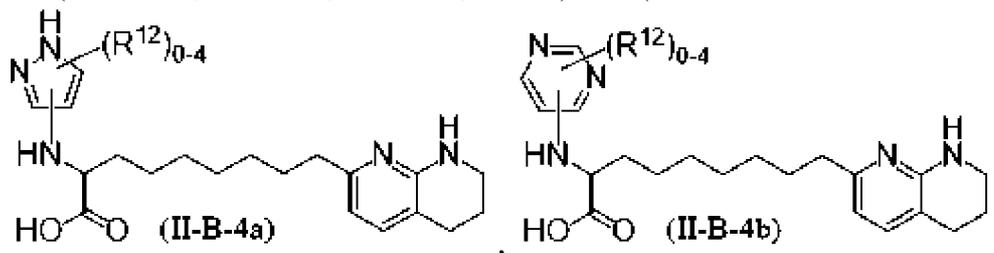
или соль любых вышеуказанных соединений.

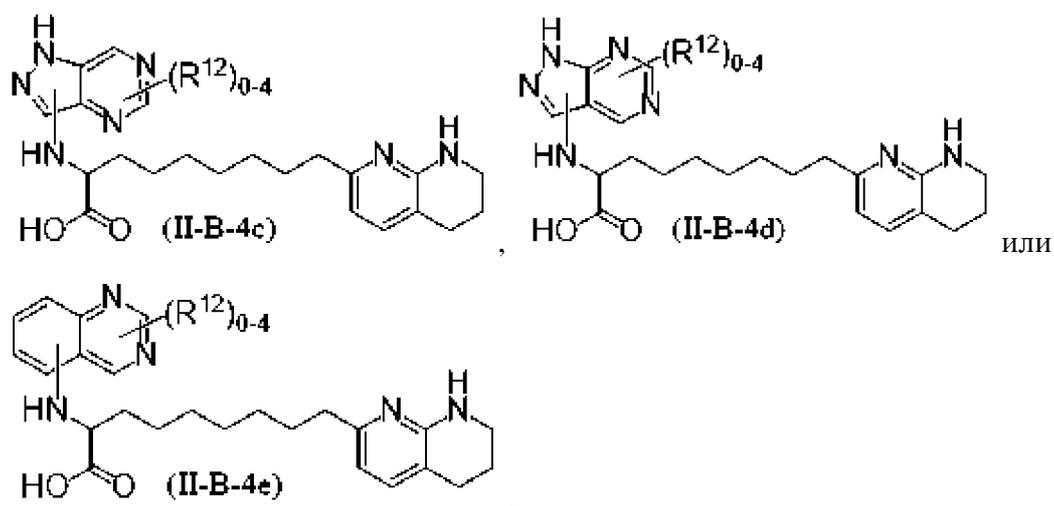
86. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-B-3a) или (II-B-3b):



или соль любых вышеуказанных соединений.

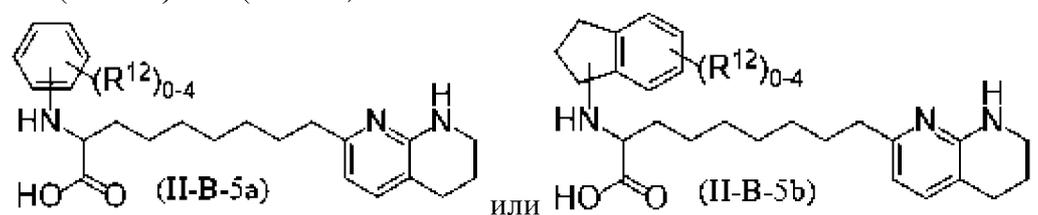
87. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-B-4a), (II-B-4b), (II-B-4c), (II-B-4d) или (II-B-4e):





или соль любых вышеуказанных соединений.

88. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой (II-B-5a) или (II-B-5b):



или соль любых вышеуказанных соединений.

89. Соединение выбранное из **соединений № 1-77** **таблице 1** на **Фиг. 1**, или его соль.

90. Соединение или его соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет одной из соединений:

выбранных из **соединений № 1-77** в **таблице 1** на **Фиг. 1**;

выбранных из **соединений № 78-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**; или

выбранных из **соединений № 1-124** в **таблице 1** на **Фиг. 1**.

91. Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из: (2-пиваламидо-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиридин-2-ил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-метил-2-(пиридин-3-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-этилбутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(морфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-фенилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-бензилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-метил-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(2-

(пиридин-4-ил)ацетилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиримидин-4-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(пиридин-3-илметил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-(2-хлорфенил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-бензилазетидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(3-метоксипропаноил)-3-метилпирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(3-метоксипропаноил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(метилсульфонил)бутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-гидрокси-2-фенилацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-гидрокси-2-фенилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3,3-диэтилуреидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метоксибутанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(((1-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилазетидин-3-ил)окси)карбонил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-[(1-трет-бутоксикарбонилазетидин-3-ил)оксикарбониламино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(1-ацетилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-сульфамоилпропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-(метилсульфонамидо)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-метилтетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(4-(трифторметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-метилциклогексанкарбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамидо)-9-

(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(хроман-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-метилтетрагидро-2Н-пиран-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-фенилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(аминометил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(пропилсульфонил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-метил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((5-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(дифторметил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((5-(пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-морфолинопиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((6-(диметиламино)пиримидин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(пиримидин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((8-бромхиназолин-4-ил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(бензиламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((хинолин-4-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((хинолин-6-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((хинолин-8-илметил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-фенилэтил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(((1Н-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-3-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-

1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2-метил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пропанамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-3,3-дифторпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-2-илкарбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(2-(пиридин-4-ил)ацетамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(фенилсульфонил)пирролидин-2-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(((4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-((1-(пиридин-3-ил)этил)амино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(((1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)метил)амино)нонановой кислоты; 2-(2,6-Диметилпиперидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(2,5-диметилпирролидин-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3,5-диметилморфолин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-(2,4,6-триметилпиперазин-1-карбоксамидо)нонановой кислоты; 2-(3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(3-ацетил-3-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метил-1-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(адамantan-1-карбониламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-амино-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-ацетамидо-1-метилциклогексан-1-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(5,5-диметил-3-(фенилсульфонил)тиазолидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метил-1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-

карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-[(1-ацетил-4-метил-пиперидин-4-карбонил)амино]-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-метил-1-пивалоилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(1-(3-фторпропил)-4-метилпиперидин-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 2-(4-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 5,5-дифтор-2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 5,5-дифтор-2-(хиназолин-4-иламино)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты; 9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)-2-[[2,2,2-трифтор-1-тетрагидропиран-4-илэтил]амино]нонановой кислоты; и 2-(4-цианотетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамидо)-9-(5,6,7,8-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил)нонановой кислоты.

92. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-91 или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

93. Способ лечения фиброзного заболевания у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение соединения по любому пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемой соли.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что фиброзное заболевание представляет собой фиброз легких, фиброз печени, фиброз кожи, фиброз сердца, фиброз почек, желудочно-кишечный фиброз, первичный склерозирующий холангит или билиарный фиброз.

95. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемую соль.

96. Набор по п. 95, дополнительно содержащий инструкции по лечению фиброзного заболевания.

97. Способ ингибирования интегрин $\alpha_v\beta_6$ у индивидуума, включающий введение соединения по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемой соли.

98. Способ ингибирования активации TGF β в клетке, включающий введение в клетку соединения по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемой соли.

99. Применение соединения по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения фиброзного заболевания.

100. Способ модулирования по меньшей мере одного интегрин у субъекта, причем по меньшей мере один интегрин содержит субъединицу α_v , указанный способ включает введение субъекту эффективного количества:

соединения по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемой соли.

101. Способ по п. 100, отличающийся тем, что модулирование включает ингибирование по меньшей мере одного интегрин у субъекта.

102. Способ по п. 100, отличающийся тем, что по меньшей мере один интегрин включает по меньшей мере один из интегрин $\alpha_v\beta_1$ и интегрин $\alpha_v\beta_6$.

103. Способ по п. 100, отличающийся тем, что:

указанный субъект страдает или имеет риск фиброзного заболевания, выбранного из группы, состоящей из: идиопатического фиброза легких (IPF), интерстициальной болезни легких, вызванного облучением фиброза легких, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), фиброза, вызванного алкогольной болезнью печени, синдрома Альпорта, первичного склерозирующего холангита (PSC), первичного билиарного цирроза, билиарной атрезии, интерстициальной болезни легких, связанной с системным склерозом, склеродермии, диабетической нефропатии, диабетической болезни почек, фокально-сегментарного гломерулосклероза, хронической болезни почек и болезни Крона; и

указанный способ включает ингибирование одного или обоих из интегрина $\alpha_v\beta_1$ и интегрина $\alpha_v\beta_6$ у субъекта,

что обеспечивает лечение фиброзного заболевания у субъекта.

104. Способ по любому из пп. 100-103, отличающийся тем, что субъект нуждается в лечении NASH, эффективное количество, введенное субъекту, является эффективным для ингибирования по меньшей мере одного интегрина $\alpha_v\beta_1$, что обеспечивает лечение NASH у субъекта.

105. Способ по любому из пп. 100-103, отличающийся тем, что субъект нуждается в лечении IPF, эффективное количество, введенное субъекту, является эффективным для ингибирования по меньшей мере одного интегрина $\alpha_v\beta_6$, что обеспечивает лечение IPF у субъекта.

106. Способ по любому из пп. 100-103, отличающийся тем, что субъект нуждается в лечении PSC, эффективное количество, введенное субъекту, является эффективным для ингибирования по меньшей мере одного из интегрина $\alpha_v\beta_6$ и интегрина $\alpha_v\beta_1$, что обеспечивает лечение PSC у субъекта.

107. Способ модулирования активации TGF β в клетке, включающий приведение клетки в контакт с:

соединением по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемой солью.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что указанное модулирование включает ингибирование активации TGF β в клетке.

109. Способ по п. 107, отличающийся тем, что активация TGF β в клетке опосредована по меньшей мере одним из интегрина $\alpha_v\beta_1$ и интегрина $\alpha_v\beta_6$.

110. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий:

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-88 или его фармацевтически приемлемой соли, причем указанный субъект имеет по меньшей мере одну ткань, нуждающуюся в терапевтическом лечении, и указанная ткань имеет по меньшей мере один повышенный уровень:

активации и/или экспрессии TGF β ;

активности и/или экспрессии интегрина $\alpha_v\beta_1$; или

активности и/или экспрессии интегрина $\alpha_v\beta_6$;

причем по меньшей мере один такой повышенный уровень является повышенным по сравнению со здоровым состоянием ткани.

111. Способ по п. 110, обеспечивающий селективное ингибирование у субъекта интегрин $\alpha V\beta_1$ по сравнению с интегрином $\alpha V\beta_6$.

112. Способ по п. 110, обеспечивающий селективное ингибирование у субъекта интегрин $\alpha V\beta_6$ по сравнению с интегрином $\alpha V\beta_1$.

113. Способ по п. 110, обеспечивающий ингибирование у субъекта обоих интегринов $\alpha V\beta_1$ и $\alpha V\beta_6$.

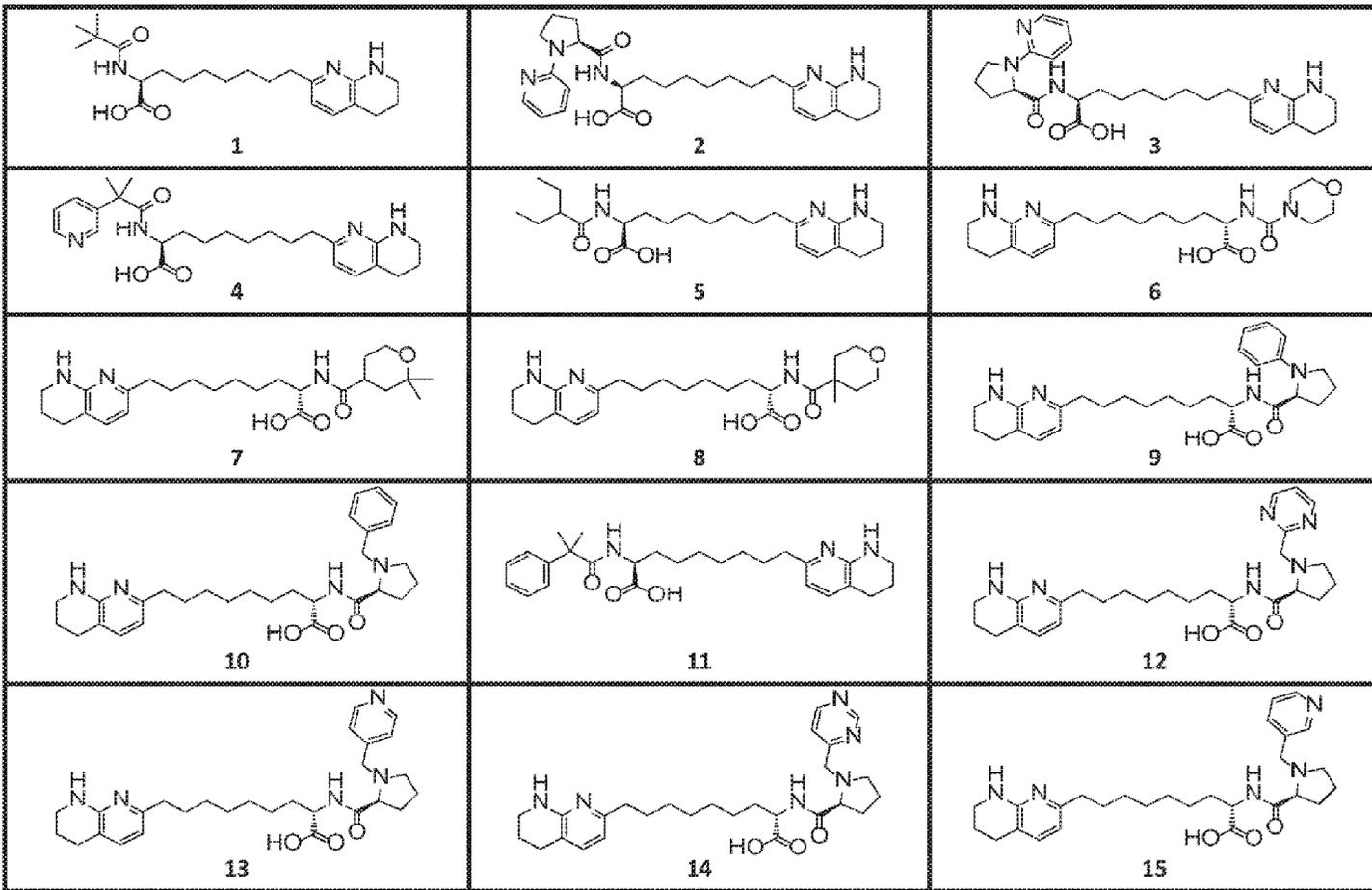
114. Способ по п. 110, обеспечивающий селективное ингибирование у субъекта обоих интегринов $\alpha V\beta_1$ и $\alpha V\beta_6$ по сравнению с по меньшей мере одним другим αV -содержащим интегрином.

115. Способ по п. 110, отличающийся тем, что интегрин $\alpha V\beta_1$ ингибирован в одном или более фибробластах субъекта.

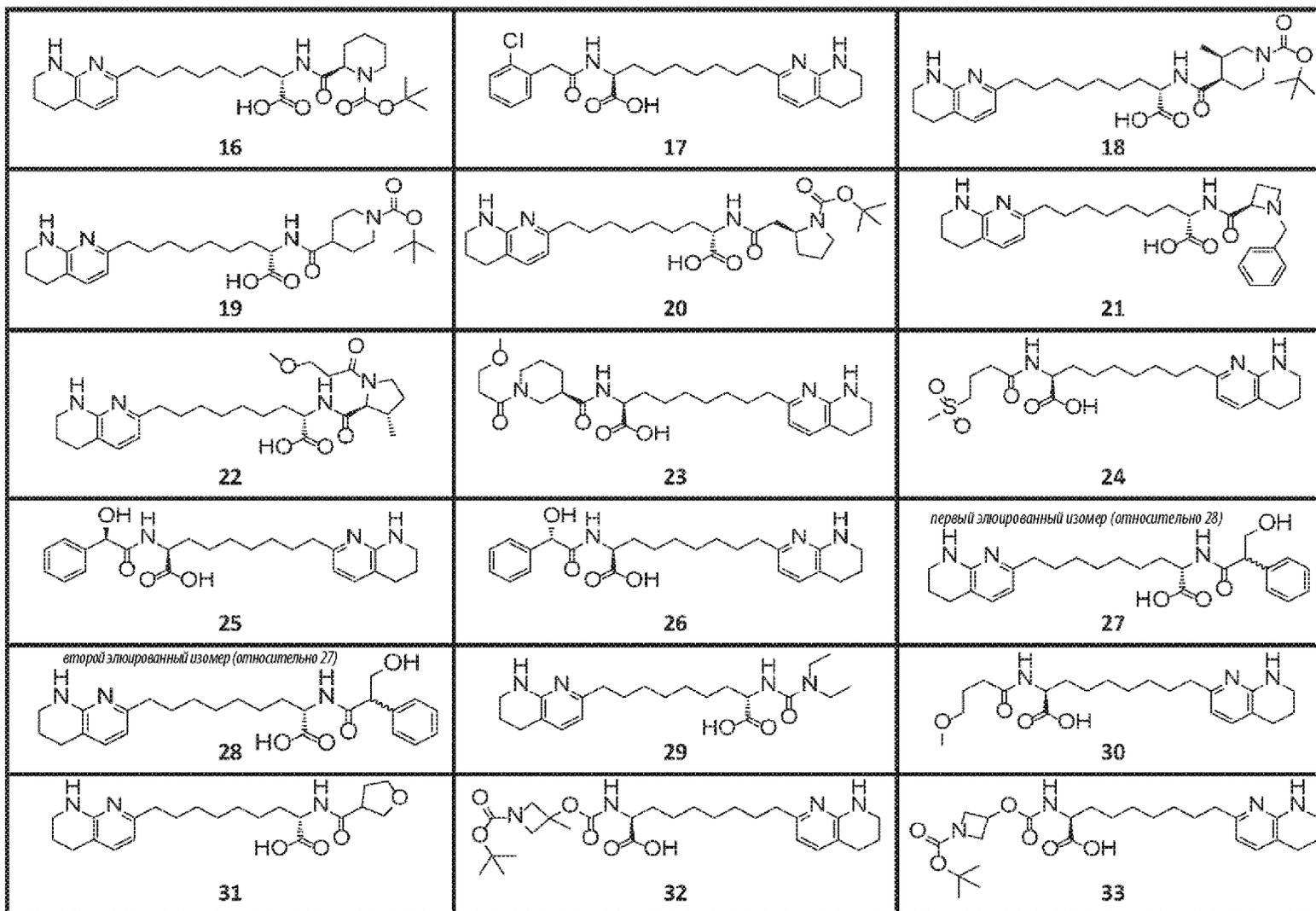
116. Способ по п. 111, отличающийся тем, что интегрин $\alpha V\beta_6$ ингибирован в одной или более эпителиальных клеток субъекта.

117. Способ по п. 110, отличающийся тем, что по меньшей мере одна ткань субъекта включает одну или более из: легочной ткани, ткани печени, ткани кожи, сердечной ткани, почечной ткани, ткани желудочно-кишечного тракта, ткани желчного пузыря и ткани желчного протока.

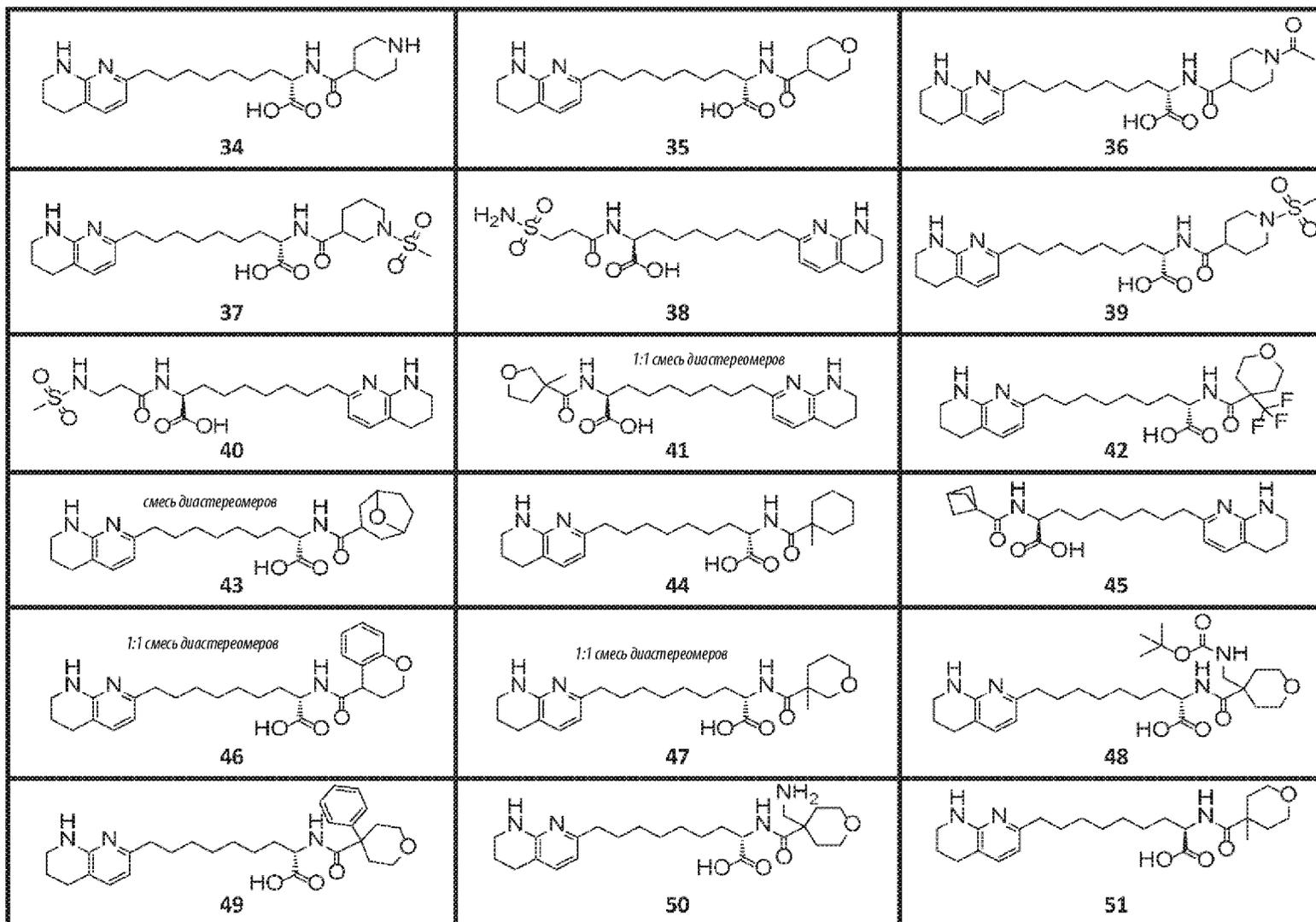
По доверенности



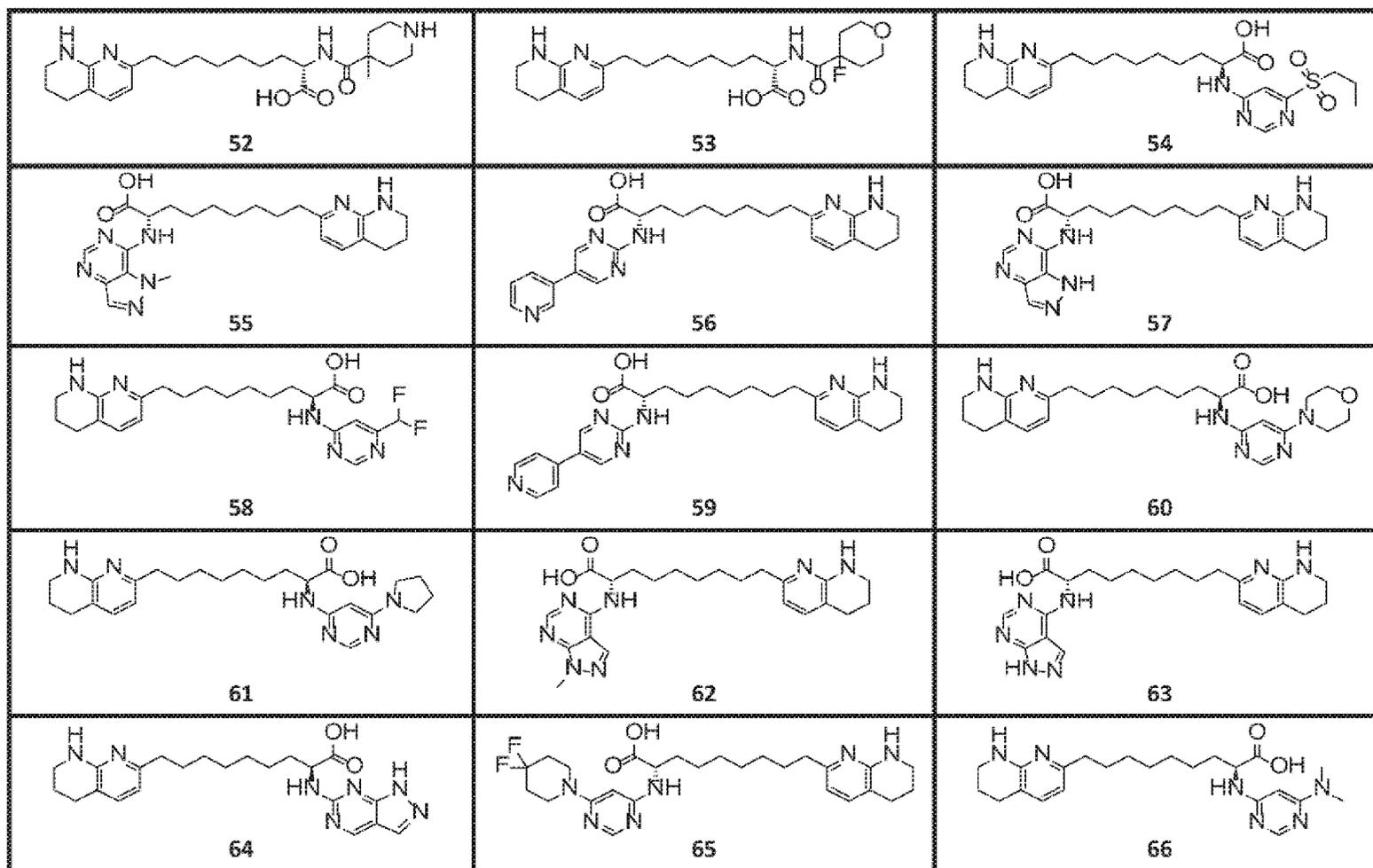
Фиг. 1



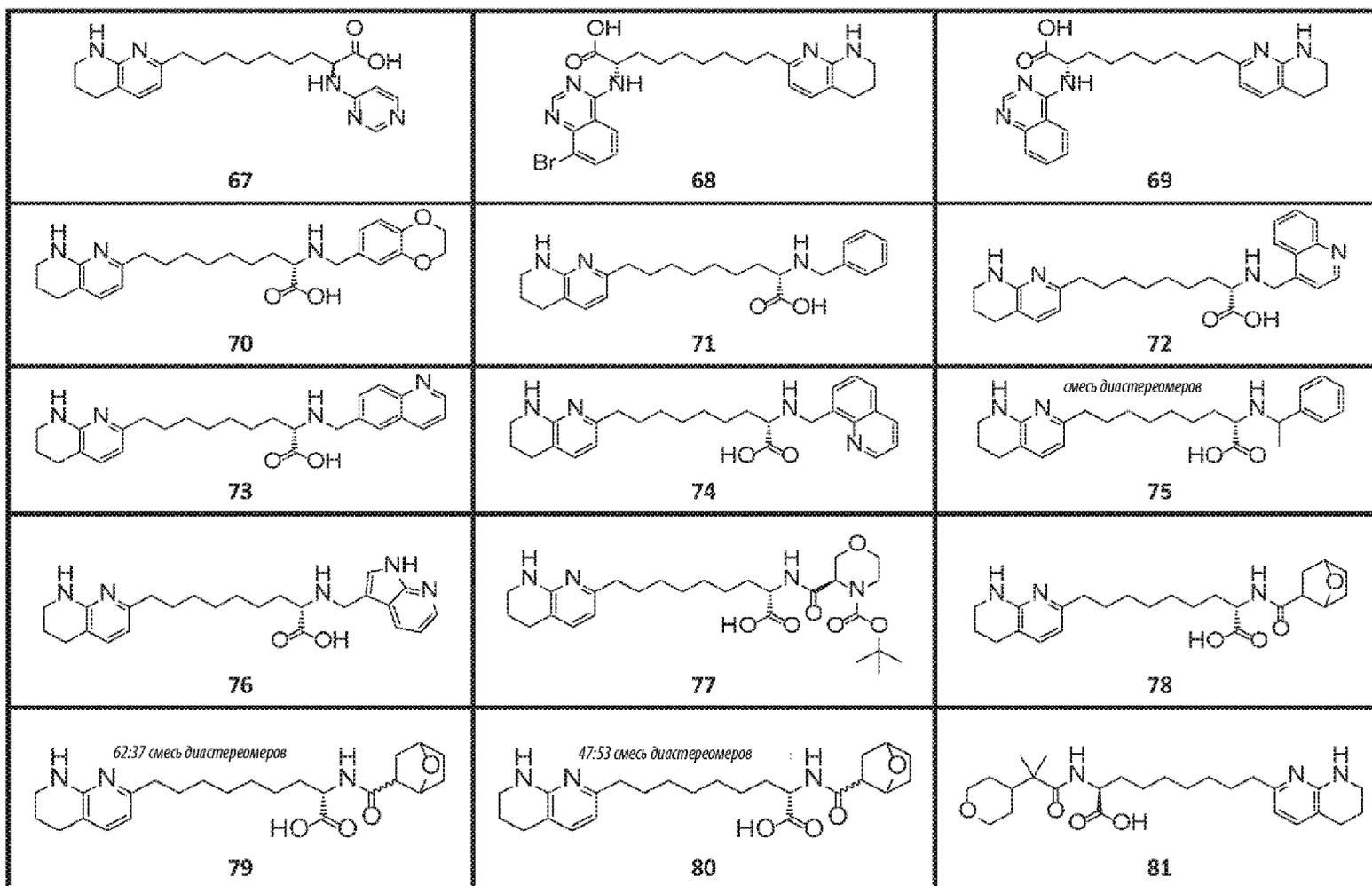
Фиг. 1 (Продолж.)



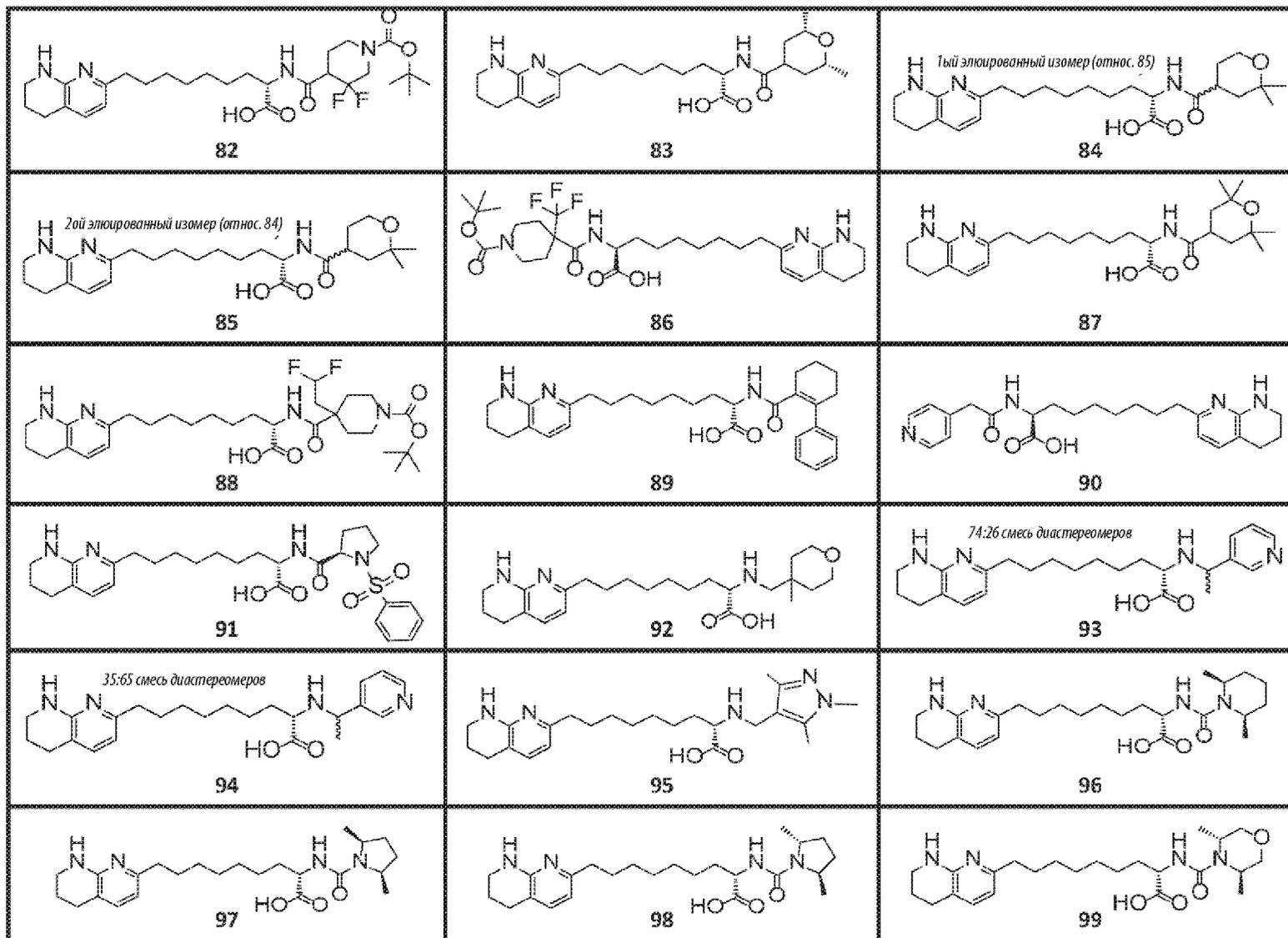
Фиг. 1 (Продолж.)



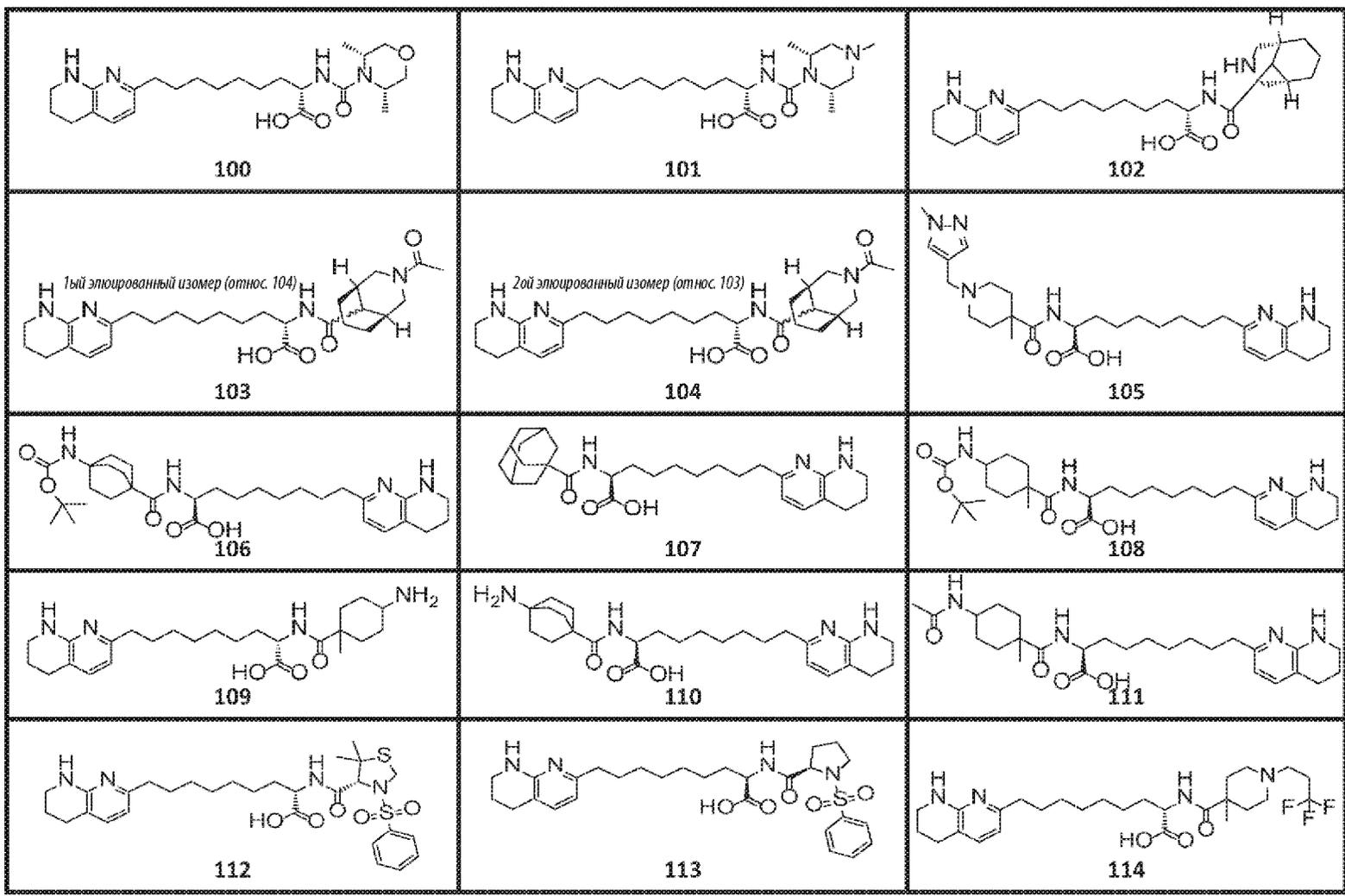
Фиг. 1 (Продолж.)



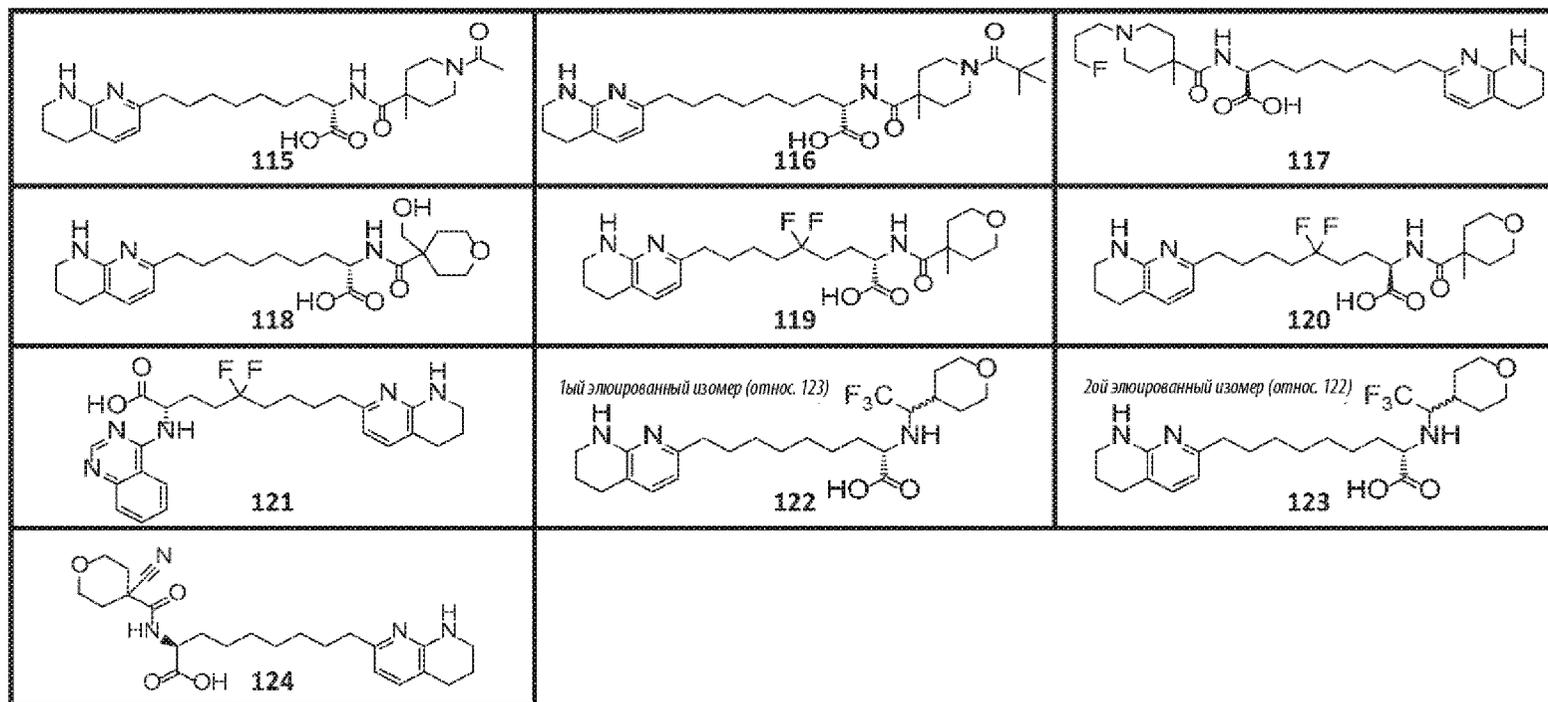
Фиг. 1 (Продолж.)



Фиг. 1 (Продолж.)



Фиг. 1 (Продолж.)



Фиг. 1 (Продолж.)

№	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
1	<50	50-<250	250-<1000	<50
2	<50	<50	250-<1000	<50
3	<50	<50	≥ 1000	<50
4	<50	50-<250	<50	<50
5	<50	50-<250	250-<1000	<50
6	<50	<50	250-<1000	<50
7	<50	<50	250-<1000	<50
8	<50	<50	50-<250	<50
9	<50	<50	≥ 1000	<50
10	<50	<50	≥ 1000	<50
11	<50	250-<1000	50-<250	<50
12	<50	<50	≥ 1000	<50
13	<50	<50	≥ 1000	<50
14	<50	<50	50-<250	<50
15	<50	<50	250-<1000	<50
16	<50	50-<250	250-<1000	<50
17	<50	<50	≥ 1000	<50
18	<50	≥ 1000	≥ 1000	<50
19	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
20	<50	<50	≥ 1000	<50
21	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
22	<50	50-<250	≥ 1000	<50
23	<50	50-<250	250-<1000	<50
24	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
25	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
26	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
27	<50	<50	250-<1000	<50
28	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
29	<50	250-<1000	250-<1000	<50
30	<50	250-<1000	250-<1000	<50
31	<50	<50	250-<1000	<50
32	<50	<50	50-<250	<50
33	250-<1000	<50	≥ 1000	<50
34	<50	50-<250	250-<1000	<50
35	<50	<50	250-<1000	<50
36	<50	50-<250	≥ 1000	<50

Фиг. 2

№	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
37	<50	<50	50-<250	<50
38	<50	250-<1000	≥ 1000	<50
39	<50	<50	≥ 1000	<50
40	<50	<50	≥ 1000	<50
41	<50	<50	50-<250	<50
42	<50	<50	<50	<50
43	<50	<50	50-<250	<50
44	<50	<50	250-<1000	<50
45	<50	<50	50-<250	<50
46	<50	50-<250	≥ 1000	<50
47	<50	50-<250	250-<1000	<50
48	<50	<50	<50	<50
49	50-<250	≥ 1000	50-<250	<50
50	<50	≥ 1000	250-<1000	50-<250
51	250-<1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
52	<50	50-<250	50-<250	50-<250
53	<50	50-<250	<50	50-<250
54	<50	<50	≥ 1000	50-<250
55	<50	<50	250-<1000	50-<250
56	<50	<50	250-<1000	50-<250
57	<50	<50	250-<1000	50-<250
58	<50	<50	250-<1000	50-<250
59	<50	<50	250-<1000	50-<250
60	<50	50-<250	≥ 1000	50-<250
61	<50	<50	<50	50-<250
62	<50	<50	≥ 1000	50-<250
63	<50	50-<250	≥ 1000	50-<250
64	50-<250	250-<1000	≥ 1000	50-<250
65	<50	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
66	<50	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
67	250-<1000	250-<1000	≥ 1000	50-<250
68	250-<1000	250-<1000	≥ 1000	50-<250
69	50-<250	50-<250	250-<1000	50-<250
70	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
71	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
72	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250

Фиг. 2 (Продолж.)

№	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
73	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
74	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
75	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
76	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
77	-	-	-	-
78	<50	<50	<50	50-<250
79	<50	250-<1000	<50	50-<250
80	<50	250-<1000	250-<1000	50-<250
81	<50	≥ 1000	50-<250	50-<250
82	<50	<50	250-<1000	50-<250
83	<50	<50	250-<1000	50-<250
84	<50	<50	50-<250	50-<250
85	<50	<50	50-<250	50-<250
86	<50	<50	250-<1000	50-<250
87	<50	<50	50-<250	50-<250
88	<50	<50	250-<1000	50-<250
89	<50	<50	≥ 1000	50-<250
90	<50	<50	250-<1000	50-<250
91	<50	<50	250-<1000	50-<250
92	≥ 1000	≥ 1000	≥ 1000	50-<250
93	<50	<50	≥ 1000	50-<250
94	<50	<50	≥ 1000	50-<250
95	<50	<50	≥ 1000	50-<250
96	<50	<50	<50	50-<250
97	<50	<50	<50	50-<250
98	<50	<50	50-<250	50-<250
99	<50	<50	<50	50-<250
100	<50	<50	<50	50-<250
101	<50	<50	50-<250	50-<250
102	<50	<50	<50	50-<250
103	<50	<50	250-<1000	50-<250
104	<50	<50	50-<250	50-<250
105	<50	<50	<50	50-<250
106	<50	<50	250-<1000	50-<250
107	<50	<50	<50	50-<250
108	<50	<50	50-<250	50-<250

Фиг. 2 (Продолж.)

№	Твердофазный анализ		Анализ близости	
	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$	$\alpha_V\beta_1$	$\alpha_V\beta_6$
109	<50	<50	50-<250	50-<250
110	<50	<50	<50	50-<250
111	<50	<50	50-<250	50-<250
112	<50	<50	250-<1000	50-<250
113	<50	<50	≥ 1000	50-<250
114	<50	<50	<50	50-<250
115	<50	250-<1000	50-<250	50-<250
116	<50	<50	50-<250	50-<250
117	<50	<50	<50	50-<250
118	<50	<50	250-<1000	50-<250
119	<50	<50	250-<1000	50-<250
120	<50	<50	≥ 1000	50-<250
121	<50	<50	250-<1000	50-<250
122	<50	<50	≥ 1000	50-<250
123	<50	<50	≥ 1000	50-<250
124	<50	-	<50	<50

Фиг. 2 (Продолж.)