



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **83467** (13) **C2**

(51) МПК (2006)

A61K 31/4523	A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)	A61P 19/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)	A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/506	A61P 19/10 (2006.01)
A61K 45/00	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)	A61P 29/00
A61K 47/48	A61P 35/00
A61L 31/00	A61P 41/00
A61P 3/14 (2006.01)	A61P 43/00
A61P 9/00	C07D 401/12 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61P 11/00	C07D 405/14 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)	C07D 471/04 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОЛУКИ ПІПЕРИДИНІЛУ, ЯКІ ВИБІРКОВО ЗВ'ЯЗУЮТЬ ІНТЕГРИНИ

1

2

(21) a200502396

(22) 15.08.2003

(24) 25.07.2008

(86) PCT/US03/25782, 15.08.2003

(31) 60/404,239

(32) 16.08.2002

(33) US

(46) 25.07.2008, Бюл.№ 14, 2008 р.

(72) ДЕ КОРТЕ БАРТ, ВЕ/US, КІННІ ВІЛЬЯМ А,
US/US, МАР'ЯНОФ БРЮС Е., US/US, ХОШ
ШАЙЯМАЛІ, ІН/US, ЛІУ ЛІ, US/US

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В.

(56) KATANO, KIYOAKI ET AL:
"Tetrahydrothienopyridine derivatives as novel
GPIIb/IIIa antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS (1996), 6(21), 2601-2606 ,
XP004135921

KLEIN, SCOTT I. ET AL: "Design of a New Class of
Orally Active Fibrinogen Receptor Antagonists"
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1998),
41(14), 2492-2502 , XP001040436

WO 94 09029 A 28.04.1994

GRUMEL, VALERIE ET AL: "Synthesis of substituted
oxazolo[4,5-b]pyridine derivatives" HETEROCYCLES
(2001), 55(7), 1329-1345 , XP001156308

FISHER, MATTHEW J. ET AL: "Fused bicyclic Gly-
Asp.beta.-turn mimics with potent affinity for GPIIb-
IIIa. Exploration of the arginine isostere"
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY
LETTERS (2000), 10(4), 385-389 , XP004189939

LAWSON, E. C. ET AL: "1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridine
as a novel, constrained template for fibrinogen

receptor (GPIIb/IIIa) antagonists" BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(19),
2619-2622 , XP002261904

SU T ET AL: "FIBRINOGEN RECEPTOR (GPIIb-IIIa)
ANTAGONISTS DERIVED FROM 5,6-BICYCLIC
TEMPLATES. AMIDINOINDOLES,

AMIDINOINDAZOLES, AND

AMIDINO BENZOFURANS CONTAINING THE N-
ALPHA-SULFONAMIDE CARBOXYLIC ACID
FUNCTION AS POTENT PLATELET

AGGREGATION INHIBITORS" JOURNAL OF
MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, no. 26, 1997,
pages 4308-4318, XP000915289 ISSN: 0022-2623

VARON D ET AL: "INHIBITION OF INTEGRIN-
MEDIATED PLATELET AGGREGATION,
FIBRINOGEN-BINDING, AND INTERACTIONS

WITH EXTRACELLULAR MATRIX BY
NONPEPTIDIC MIMETICS OF ARG-GLY-ASP"
THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, STUTTGART,
DE, vol. 70, no. 6, 1993, pages 1030-1036,
XP000979521 ISSN: 0340-6245

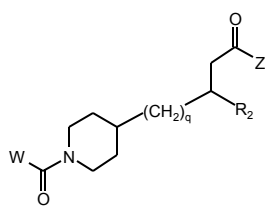
SAMANEN J ET AL: "VASCULAR INDICATIONS
FOR INTEGRIN ALPHAV ANTAGONISTS"
CURRENT PHARMACEUTICAL DESIGN,
BENTHAM SCIENCE PUBLISHERS, SCHIPHOL,
NL, vol. 3, 1997, pages 545-584, XP000872090
ISSN: 1381-6128 cited in the application

(57) 1. Сполуки Формули (I) або Формули (II):

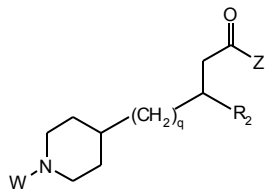
(13) **C2**

(11) **83467**

(19) **UA**



, Формула (I)



, Формула (II)

де

W вибраний з групи, яка включає -C₀-галкіл(R₁), -C₁-галкіл(R_{1a}), -C₀-галкіларил(R₁, R₈), -C₀-галкілгетероцикліл(R₁, R₈), -C₀-галкокси(R₁), -C₀-галкоксиарил(R₁, R₈) та -C₀-галкоксигетероцикліл(R₁, R₈);

R₁ вибраний з групи, яка включає -N(R₄)(R₆), -дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈), -тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл(R₈) або -піридиніл(R₈);

R_{1a} вибраний з групи, яка включає -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-галкіл(R₇) та -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

R₄ вибраний з групи, яка включає водень та -C₁-галкіл(R₇);

R₅ вибраний з групи, яка включає -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-гетероцикліл(R₈), -C(=O)-арил(R₈), -C(=O)-гетероарил(R₈), -C(=O)-N(R₄)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-N(R₄)-арил(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-циклоалкіл(R₈), -CO₂-арил(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-галкіл(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-галкіл(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-C₁-галкіл(R₇), -SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-циклоалкіл(R₈) та -SO₂-арил(R₈);

R₆ вибраний з групи, яка включає -циклоалкіл(R₈), -гетероцикліл(R₈), -арил(R₈) та -гетероарил(R₈);

R₇ являє собою один або два замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-галкокси(R₉), -NH₂, -NH-C₁-галкіл(R₉), -N(C₁-галкіл(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-C₁-галкіл(R₉), -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-галкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-галкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-галкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-C₁-галкіл(R₉), -S-C₁-галкіл-S-C₁-галкіл(R₉), -S-C₁-галкіл-S-C₁-галкокси(R₉), -S-C₁-галкіл-NH-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-N(C₁-галкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), ціано, (гало-

ген)₁₋₃, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀); R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-галкіл(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-C₁-галкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-галкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-галкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-алкіл(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-галкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-N(C₁-галкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -циклоалкіл(R₁₀) та -арил(R₁₀), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-галкіл(R₉), -C₁-галкокси(R₉), -O-циклоалкіл(R₁₀), -O-арил(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-C₁-галкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-галкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-галкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-галкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-галкіл(R₉), -SO₂-N(C₁-галкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -SH, -S-C₁-галкіл(R₉), -S-C₁-галкіл-S-C₁-галкіл(R₉), -S-C₁-галкіл-S-C₁-галкокси(R₉), -S-C₁-галкіл-NH-C₁-галкіл(R₉), -NH₂, -NH-C₁-галкіл(R₉), -N(C₁-галкіл(R₉))₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀), коли він приєднаний до атома вуглецю;

R₉ вибраний з групи, яка включає водень, -C₁-галкокси, -NH₂, -NH-C₁-галкіл, -N(C₁-галкіл)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-галкіл, -C(O)-N(C₁-галкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁-галкіл, -SO₂-C₁-галкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-галкіл, -SO₂-N(C₁-галкіл)₂, ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро та оксо;

R₁₀ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-галкіл, -C(=O)H, -C(=O)-C₁-галкіл, -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-галкіл, -C(=O)-N(C₁-галкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁-галкіл, -SO₂-C₁-галкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-галкіл та -SO₂-N(C₁-галкіл)₂, коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₁₀ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-галкіл, -C₁-галкокси, -C(=O)H, -C(=O)-C₁-галкіл, -C(=O)-NH₂, -C(O)-NH-C₁-галкіл, -C(=O)-N(C₁-галкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁-галкіл, -SO₂-C₁-галкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-галкіл та -SO₂-N(C₁-галкіл)₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро та оксо, коли він приєднаний до атома вуглецю;

R₂ вибраний з групи, яка включає водень, -C₁-галкіл(R₇), C₂-галкеніл(R₇), -C₂-галкініл(R₇), -циклоалкіл(R₈), -гетероцикліл(R₈), -арил(R₈) та -гетероарил(R₈);

q означає 0, 1, 2 або 3;

Z вибраний з групи, яка включає гідрокси, -NH₂, -NH-C₁-галкіл, -N(C₁-галкіл)₂, -O-C₁-галкіл, -O-C₁-галкіл-ОН, -O-C₁-галкіл-C₁-галкокси, -O-C₁-галкілкарбоніл-C₁-галкіл, -O-C₁-галкіл-CO₂H, -O-C₁-галкіл-C(O)OC₁-галкіл, -O-C₁-галкіл-C(O)C₁-галкіл, -O-C₁-галкіл-NH₂, -O-C₁-галкіл-NH-C₁-галкіл, -O-C₁-галкіл-N(C₁-галкіл)₂, -O-C₁-галкіл-амід, -O-C₁-галкіл-C(O)NH-C₁-галкіл, -O-C₁-галкіл-C(O)-N(C₁-галкіл)₂ та -NHC(O)C₁-галкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантиомери.

2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W вибраний з групи, яка включає -C₀-алкіларил(R₁,R₈).

3. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою -C₀-алкіл(R₁) та -C₀-алкілфеніл(R₁,R₈).

4. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₁ вибраний з групи, яка включає -N(R₄)(R₆), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈).

5. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_{1a} вибраний з групи, яка включає -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇) або -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂.

6. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₄ вибраний з групи, яка включає водень та -C₁-алкіл(R₇).

7. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₄ являє собою водень.

8. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₅ вибраний з групи, яка включає -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-гетероцикліл(R₈), -C(=O)-арил(R₈), -C(=O)-гетероарил(R₈), -C(=O)-N(R₄)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-N(R₄)-арил(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-циклоалкіл(R₈), -CO₂-арил(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-C₁-алкіл(R₇), SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-циклоалкіл(R₈) та -SO₂-арил(R₈).

9. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₅ вибраний з групи, яка включає -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -CO₂-R₄, C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇) та -SO₂-N(R₄)₂.

10. Сполука за п. 1, в якій R₆ вибраний з групи, яка включає -гетероцикліл(R₈) або -гетероарил(R₈).

11. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₆ вибраний з групи, яка включає дигідроімідазоліл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈) або -піридиніл(R₈).

12. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₇ являє собою один або два замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкокси(R₉), -NH₂, -NH-C₁-алкіл(R₉), -N(C₁-алкіл(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-C₁-алкіл(R₉), -S-C₁-алкіл-S-C₁-алкіл(R₉), -S-C₁-алкіл-C₁-алкокси(R₉), -S-C₁-алкіл-NH-C₁-алкіл(R₉), -

SO₂-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀)ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀).

13. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₇ являє собою один або два замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкокси(R₉), -NH₂, -NH-C₁-алкіл(R₉), -N(C₁-алкіл(R₉))₂, (галоген)₁₋₃, гідрокси або оксо.

14. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₇ являє собою водень.

15. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкіл(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -циклоалкіл(R₁₀) та -арил(R₁₀), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкіл(R₉), -C₁-алкокси(R₉), -O-циклоалкіл(R₁₀), -O-арил(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-алкіл(R₁₁))₂, -C(O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -SH, -S-C₁-алкіл(R₉), -S-C₁-алкіл-S-C₁-алкіл(R₉), -S-C₁-алкіл-C₁-алкокси(R₉), -S-C₁-алкіл-NH-C₁-алкіл(R₉), -NH₂, -NH-C₁-алкіл(R₉), -N(C₁-алкіл(R₉))₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀), коли він приєднаний до атома вуглецю.

16. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкіл(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-C₁-алкіл(R₉) або -SO₂-NH₂, коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкіл(R₉), -C₁-алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-C₁-алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-C₁-алкіл(R₉), -N(C₁-алкіл(R₉))₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро або оксо, коли він приєднаний до атома вуглецю.

17. Сполука за п. 1, в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень та -C₁-алкіл(R₉), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, -C₁-алкіл(R₉), -C₁-алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀), -NH₂, -NH-C₁-алкіл(R₉), -N(C₁-алкіл(R₉))₂, галоген, гідрокси або оксо, коли він приєднаний до атома вуглецю.

18. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з

групи, яка включає водень та $-C_{1-4}$ алкіл(R_9), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, $-C_{1-4}$ алкіл(R_9), $-C_{1-4}$ алкокси(R_9), $-O$ -арил(R_{10}) або гідрокси, коли він приєднаний до атома вуглецю.

19. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_9 вибраний з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкіл, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}алкіл$, $-C(=O)-N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-N(C_{1-4}алкіл)_2$, ціано, (галоген) $_{1-3}$, гідрокси, нітро або оксо.

20. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_9 вибраний з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}алкіл$, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-C(=O)-C_{1-4}алкокси$, (галоген) $_{1-3}$, гідрокси або оксо.

21. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_9 вибраний з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}алкіл$, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, (галоген) $_{1-3}$ або гідрокси.

22. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_{10} являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}алкіл$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-C_{1-4}алкіл$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}алкіл$, $-C(=O)-N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-4}алкіл$ або $-SO_2-N(C_{1-4}алкіл)_2$, коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R_{10} являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}алкіл$, $-C_{1-4}алкокси$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-C_{1-4}алкіл$, $-C(O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-C_{1-4}алкіл$, $-C(=O)-N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH-C_{1-4}алкіл$, $-SO_2-N(C_{1-4}алкіл)_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}алкіл$, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, ціано, галоген, гідрокси, нітро або оксо, коли він приєднаний до атома вуглецю.

23. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що $(R_{10})_{1-4}$ вибраний з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}$

алкіл, $-C_{1-4}алкокси$, $-C(=O)H$, $-C(=O)-C_{1-4}алкіл$, $-CO_2H$, $-CO_2-C_{1-4}алкіл$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}алкіл$, $-N(C_{1-4}алкіл)_2$, галоген, гідрокси, нітро або оксо, коли він приєднаний до атома вуглецю.

24. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_{10} являє собою водень.

25. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибраний з групи, яка включає водень, $-C_{1-4}алкіл(R_7)$, $-C_{2-4}алкеніл(R_7)$, $-C_{2-4}алкініл(R_7)$, $-циклоалкіл(R_8)$, гетероцикліл(R_8), $-арил(R_8)$ та $-гетероарил(R_8)$.

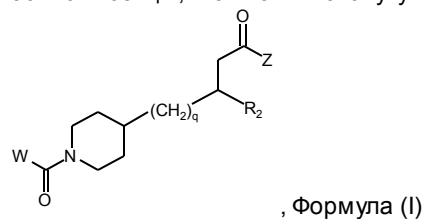
26. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибраний з групи, яка включає водень, $-циклоалкіл(R_8)$, гетероцикліл(R_8), $-арил(R_8)$ та $-гетероарил(R_8)$.

27. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибраний з групи, яка включає водень, $-циклоалкіл(R_8)$, гетероцикліл(R_8), $-феніл(R_8)$, $-нафталеніл(R_8)$ та $-гетероарил(R_8)$.

28. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R_2 вибраний з групи, яка включає водень, $-тетрагідропіримідиніл(R_8)$, $-1,3$ -бензодіоксоліл(R_8), $-дигідробензофураніл(R_8)$, $-тетрагідрохінолініл(R_8)$, $-феніл(R_8)$, $-нафталеніл(R_8)$, $-піридиніл(R_8)$, $-піримідиніл(R_8)$ та $-хінолініл(R_8)$.

29. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що q означає 1, 2 або 3.

30. Композиція, яка містить сполуку Формули (I):



де
W, R_1 , R_2 , q та Z вибрані з:

W	R_1	R_2	q	Z
$-CH_2-Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-піримідин-2-іл	H	0	ОН
$-(CH_2)_2-Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-піримідин-2-іл	H	0	ОН
$-CH_2-Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	хінолін-3-іл	0	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	0	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-іл	0	ОН
$Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-піримідин-2-іл	піридин-3-іл	2	ОН
$Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	піридин-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	піридин-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	$-NH$ -піридин-2-іл	піридин-3-іл	2	ОН
$Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	(6- OCH_3)-піридин-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	1	ОН
$Ph(3-R_1)$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-піримідин-2-іл	хінолін-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	феніл	1	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0	ОН
$-CH_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6- OCH_3)-піридин-3-іл	0	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,4,5,6-тетрагідро-2-Ме-піримідин-5-іл	1	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-3-іл	1	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6- OCH_3)-піридин-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_2-R_1$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	(6- OCH_3)-піридин-3-іл	2	ОН
$-(CH_1)_2-R_1$	$-NH-1,4,5,6$ -тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	(6- OCH_3)-піридин-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	$-NH$ -піридин-2-іл	хінолін-3-іл	2	ОН
$-(CH_2)_3-R_1$	$-NH$ -піридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2	ОН

-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	2	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	1	ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-F)феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-F)феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(2-СН ₃)-піримідин-5-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	2,3-дигідро-бензофуран-6-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3,5-дифторо)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3,5-дифторо)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-СF ₃)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-ОСF ₃)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F-4-Ph)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F-4-ОСН ₃)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-ОPh)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	ізохінолін-4-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	піридин-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	дигідробензофуран-5-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(2,4-ОСН ₃)-піримідин-5-іл		ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(2-ОСН ₃)-піримідин-5-іл		ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	хінолін-3-іл	2	ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл	хінолін-3-іл	2	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	2	ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2	ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2	ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	нафтаден-2-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл	0	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-ОСН ₃)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-ОСН ₃)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	тетрагідрофуран-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	тіофен-2-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	2,3-дигідробензо[1,4]-діоксин-6-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-SCH ₃)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	N-метил-1,2,3,4-тетрагідрохінолін-3-іл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-етил
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-2-пропіл
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-трет-бутил
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-н-октил
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-втор-бутил
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-метил
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	-О-СН ₂ -ОС(О)-трет-бутил
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-(NMe ₂))-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-OMe-4-OH)-феніл	1	ОН
Ph(3-R ₁)	-NH-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл	(3-F)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-NHEt)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-NHMe)-феніл	1	ОН
-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	дигідробензофуран-6-іл	0	ОН

та її фармацевтично прийнятної солі, рацематичні суміші та енантіомери.

31. Композиція, що містить сполуку за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з групи, яка включає:

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою -CH₂-Ph(3-R₁); R₁ являє собою -NH-

1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл; R₂ являє собою H, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою -(CH₂)₂-Ph(3-R₁); R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл; R₂ являє собою H, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою -CH₂-Ph(3-R₁); R₁ являє собою -NH-

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-хінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH;

STANFORD, CALIF. (UPI) — A 1982-83 study of 100,000 people in the United States found that those who ate a diet high in fat and cholesterol had a 50 percent greater risk of dying from heart disease than those who ate a diet low in fat and cholesterol.

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою $-(6-MeO)піридин-3-іл$, q означає 1 та Z являє собою OH:

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (3-F)Ph, q означає 1 та Z являє собою OH;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-хінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (2-Ме)-піримідин-5-іл, q означає 1 та Z являє собою OH;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -2,3-дигідробензофуран-6-іл, q означає 1 та Z являє собою OH;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -4-ізохінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-піридиніл, q означає 1 та Z являє собою OH;

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -2,4-(OMe)₂-піримід-5-ил, q означає 1 та Z являє собою OH; та

сполуку Формули (I), яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (2-OMe)піримідин-5-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

33. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -1,2,3,4-тетрагідро-3-хінолініл, q означає 0 та Z являє собою OH.

34. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -1,3-бензодіоксол-5-іл, q означає 0 та Z являє собою OH.

35. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -1,2,3,4-тетрагідро-3-хінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH.

36. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (6-МеО)піридин-5-іл, q означає 2 та Z являє собою OH.

37. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (3-F)Ph, q означає 1 та Z являє собою OH.

38. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-хінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH.

39. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (2-Ме)піримідин-5-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

40. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -2,3-дигідробензофуран-6-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

41. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -4-ізохінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH.

42. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-піридиніл, q означає 1 та Z являє собою OH.

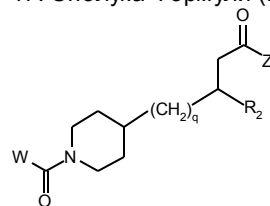
43. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -2,4-(OMe)₂-піримід-5-ил, q означає 1 та Z являє собою OH.

44. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою - (2-OMe)піримідин-5-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

45. Сполука за п. 44, яка **відрізняється** тим, що R_1 вибрано з групи, яка включає -NH(R_8), -тетрагідропіримідиніл(R_8) або -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R_8); та всі інші радикали, як зазначено вище.

46. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою 2,3-дигідробензофуран-6-іл, q означає 0 та Z являє собою OH.

47. Сполука Формули (I):



, Формула (I)

де

W являє собою -C₀₋₄алкіл(R_1) або -C₀₋₄алкілфеніл(R_1, R_8);

R_1 являє собою -NH(R_8);

R_2 являє собою водень, -тетрагідропіримідиніл(R_8), -1,3-бензодіоксоліл(R_8); -дигідробензофураніл(R_8), -тетрагідрохінолініл(R_8), -феніл(R_8), -нафталеніл(R_8), -піридиніл(R_8), -піримідиніл(R_8) або -хінолініл(R_8);

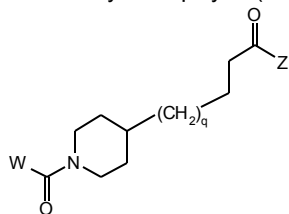
R_6 являє собою -дигідроімідазоліл(R_8), -тетрагідропіридиніл(R_8), -тетрагідропіримідиніл(R_8) або -піридиніл(R_8);

R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або -C₁₋₄алкіл(R_9), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R_9), -C₁₋₄алкокси(R_9), -О-арил(R_{10}) або гідрокси, коли він приєднаний до атома вуглецю;

R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, (галоген)₁₋₃ або гідрокси;
q означає 1, 2 або 3;

Z вибраний з групи, яка включає гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл;
та її фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

48. Сполука Формули (I.2):



, Формула (I.2)

де

W являє собою -C₀₋₄алкіл(R₁) або -C₀₋₄алкілфеніл(R₁,R₈);

R₁ являє собою -NH(R₆), -дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈), -тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл(R₈) або -піридиніл(R₈);

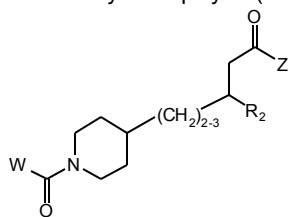
R₆ являє собою -дигідроімідазоліл(R₈), -тетрагідропіридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈) або -піридиніл(R₈);

R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або -C₁₋₄алкіл(R₉), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₈, являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀) або гідрокси, коли він приєднаний до атома вуглецю;

R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, (галоген)₁₋₃ або гідрокси;
q означає 1, 2 або 3;

Z вибраний з групи, яка включає гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл;
та її фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

49. Сполука Формули (I.3):



, Формула (I.3)

де

W являє собою -C₀₋₄алкіл(R₁) або -C₀₋₄алкілфеніл(R₁,R₈);

R₁ являє собою -NH(R₆), -дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈), -тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл(R₈) або -піридиніл(R₈);

R₂ являє собою водень, -тетрагідропіримідиніл(R₈), -1,3-бензодіоксоліл(R₈), -дигідробензофураніл(R₈), -тетрагідрохінолініл(R₈), -феніл(R₈), -нафталеніл(R₈), -піридиніл(R₈), -піримідиніл(R₈) або -хінолініл(R₈);

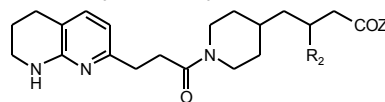
R₆ являє собою -дигідроімідазоліл(R₈), -тетрагідропіридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈) або -піридиніл(R₈);

R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або -C₁₋₄алкіл(R₉), коли він приєднаний до атома азоту; та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀) або гідрокси, коли він приєднаний до атома вуглецю; та

R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, (галоген)₁₋₃ або гідрокси;

Z вибраний з групи, яка включає гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл;
та її фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

50. Сполука Формули (I.4):



, Формула (I.4)

де

R₂ вибрано з групи, яка включає -3-бензофураніл, -4-бензофураніл, -5-бензофураніл, -6-бензофураніл, -7-бензофураніл, -бензо[b]тієн-2-іл, -бензо[b]тієн-3-іл, -бензо[b]тієн-4-іл, -бензо[b]тієн-5-іл, -бензо[b]тієн-6-іл, -бензо[b]тієн-7-іл, -1H-індол-2-іл, -1H-індол-3-іл, -1H-індол-4-іл, -1H-індол-5-іл, -1H-індол-6-іл, -1H-індол-7-іл, -2-бензоксазоліл, -4-бензоксазоліл, -5-бензоксазоліл, -6-бензоксазоліл, -7-бензоксазоліл, -2-бензотіазоліл, -3-бензотіазоліл, -4-бензотіазоліл, -5-бензотіазоліл, -6-бензотіазоліл, -7-бензотіазоліл, -1H-бензимидазоліл-2-іл, -1H-бензимидазоліл-4-іл, -1H-бензимидазоліл-5-іл, -1H-бензимидазоліл-6-іл, -1H-бензимидазоліл-7-іл, -2-хінолініл, -3-хінолініл, -4-хінолініл, -5-хінолініл, -6-хінолініл, -7-хінолініл, -8-хінолініл, -2H-1-бензопіран-2-іл, -2H-1-бензопіран-3-іл, -2H-1-бензопіран-4-іл, -2H-1-бензопіран-5-іл, -2H-1-бензопіран-6-іл, -2H-1-бензопіран-7-іл, -2H-1-бензопіран-8-іл, -4H-1-бензопіран-2-іл, -4H-1-бензопіран-3-іл, -4H-1-бензопіран-4-іл, -4H-1-бензопіран-5-іл, -4H-1-бензопіран-6-іл, -4H-1-бензопіран-7-іл, -4H-1-бензопіран-8-іл, -1H-2-бензопіран-1-іл-1H-2-бензопіран-3-іл, -1H-2-бензопіран-3-іл, -1H-2-бензопіран-5-іл, -1H-2-бензопіран-6-іл, -1H-2-бензопіран-7-іл, -1H-2-бензопіран-8-іл, -1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталеніл, -1,2,3,4-тетрагідро-2-нафталеніл, -1,2,3,4-тетрагідро-5-нафталеніл, -1,2,3,4-тетрагідро-6-

нафталеніл, -2,3-дигідро-2-бензофураніл, -2,3-дигідро-3-бензофураніл, -2,3-дигідро-4-бензофураніл, -2,3-дигідро-5-бензофураніл, -2,3-дигідро-6-бензофураніл, -2,3-дигідро-7-бензофураніл, -2,3-дигідробензо[*b*]тієн-2-іл, -2,3-дигідробензо[*b*]тієн-3-іл, -2,3-дигідробензо[*b*]тієн-4-іл, -2,3-дигідробензо[*b*]тієн-5-іл, -2,3-дигідробензо[*b*]тієн-6-іл, -2,3-дигідробензо[*b*]тієн-7-іл, -2,3-дигідро-1Н-індол-2-іл, -2,3-дигідро-1Н-індол-3-іл, -2,3-дигідро-1Н-індол-4-іл, -2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, -2,3-дигідро-1Н-індол-6-іл, -2,3-дигідро-1Н-індол-7-іл, -2,3-дигідро-2-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-4-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-5-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-6-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-7-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-2-іл, -2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-4-іл, -2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-5-іл, -2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-6-іл, -2,3-дигідро-1Н-бензимидазол-7-іл, -3,4-дигідро-1(2Н)-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-2-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-3-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-4-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-5-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-7-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-8-хінолініл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-2-іл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-3-іл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-4-іл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-5-іл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-6-іл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-7-іл, -3,4-дигідро-2Н-1-бензопіран-8-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-2-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-3-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-4-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-5-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-6-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-7-іл, -3,4-дигідро-4Н-1-бензопіран-8-іл, -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-2-іл, -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-3-іл, -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-4-іл, -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-5-іл, -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-6-іл, -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-7-іл та -3,4-дигідро-1Н-2-бензопіран-8-іл, необов'язково заміщені, коли це можливо, до 7 замісниками, незалежно вибраними з метилу, коли він приєднаний до атома азоту; та незалежно вибраний з метилу, метокси або фтору, коли він приєднаний до атома вуглецю;

Z вибраний з групи, яка включає гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл; та її фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

51. Композиція, яка містить сполуку за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

52. Спосіб лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином, у суб'єкта, який цього потребує, при якому суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

53. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що розлади опосередковані селективним інгібуванням рецептора αv інтегрину, вибраного з групи, яка включає рецептори $\alpha\text{v}\beta 3$ та $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрину.

54. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що розлади опосередковані одночасним інгібуванням, як мінімум, двох рецепторів αv інтегрину.

55. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що рецептором інтегрину є рецептор $\alpha\text{v}\beta 3$ та $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрину.

56. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що розлади, опосередковані αv інтегрином, вибрані з групи, яка включає рак, патології, спричинені раком, атеросклероз, вазопатії, викликані трансплантацією, новоутворення внутрішньої оболонки судин, папілому, грудний фіброз, легеневи фіброз, гломерулонефрит, гломерулосклероз, вроджену багатоміхурову ниркоподібну дисплазію, нирковий фіброз, діабетичну ретинопатію, плямисту дегенерацію, псоріаз, остеопороз, ресорбцію кістки, запальний артрит, ревматоїдний артрит, рестеноз та спайки.

57. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що терапевтично ефективна кількість сполуки за п. 1 складає від приблизно 0,001 мг/кг/день до приблизно 1000 мг/кг/день.

58. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що, крім того, містить спосіб профілактики для попередження розладу, опосередкованого αv інтегрином, у суб'єкта, що потребує цього, при якому суб'єкту вводять профілактично ефективну кількість сполуки за п. 1.

59. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що, крім того, включає введення до новоутворення або до мікросередовища навколо новоутворення ефективної кількості сполуки за п. 1.

60. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що, крім того, включає лікування або поліпшення розладів, опосередкованих клітинами, патологічно виражених αv інтегрином, або їх підтипом.

61. Спосіб за п. 60, який відрізняється тим, що розлади, опосередковані клітинами, патологічно виражених αv інтегрином, вибрано з групи, яка включає рак, патології, спричинені раком, діабетичну ретинопатію, плямисту дегенерацію, остеопороз, ресорбцію кістки, запальний артрит, ревматоїдний артрит та рестеноз.

62. Спосіб за п. 25, який відрізняється тим, що, крім того, включає одночасне призначення однієї або більше пухлинної або клітинної антипроліфераційної терапії, яка вибрана з групи, яка включає хіміотерапію, радіаційну терапію, генну терапію та імунотерапію, для попередження, лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином.

63. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що, крім того, включає одночасне призначення сполуки за п. 1 у сполученні з неагресивним пухлинним радіоактивним препаратом.

64. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що, крім того, включає лікування або поліпшення артеріального та венозного рестенозу; в якому сполуку за п. 1 наносять на поверхню терапевтичного пристрою.

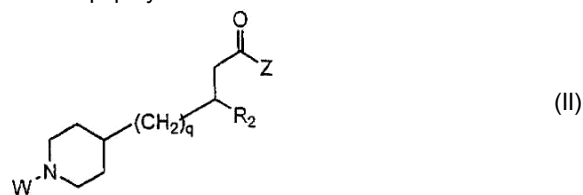
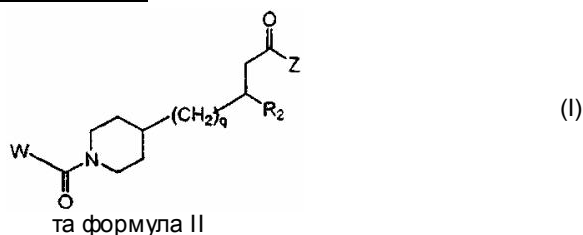
65. Спосіб за п. 52, який відрізняється тим, що, крім того, включає введення пацієнту, що зазнав черевної хірургічної операції, терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1.

Даний винахід відноситься до нових сполук та способів їх використання при лікуванні розладів, опосередкованих інтегрином. Більш переважно, даний винахід відноситься до сполук піперидину, які селективно зв'язують рецептори інтегрину, та до способів лікування розладів, опосередкованих інтегрином.

Інтегрини являють собою сімейство трансмембранних рецепторів, кожний з яких складений з пари гетеродимерних, нековалентно асоційованих глікопротеїнів, позначених як α та β ланцюги, α підгрупа містить важкі та легкі ланцюги як частину її екстраклітинної області з 3-4 вузлами, зв'язаними дивалентними катіонами; легкий ланцюг також містить трансмембранну та інтраклітинну області, β -підгрупа містить велику екстраклітинну область і, також, трансмембранну та інтраклітинну області. Інтегрини являють собою клітинні поверхневі рецептори, які зв'язані з екстраклітинними матриксними адгезивними протеїнами, такими як фібриноген, фібронектин, вітро-нектин та остеопонтин. Ці трансмембранні глікопротеїни класифікують як β підгрупи. В недавніх лікарських дослідницьких роботах найбільшу увагу привернув $\beta 3$ клас сімейства інтегрінів [W. J. Hoekstra, Current Medicinal Chemistry, 1998, 5, 195], проте, ($\beta 5$ клас став також центром уваги. Деякі хворобливі стани, що були асоційовані з сильними $\beta 3$ та $\beta 5$ компонентами інтегрину в їх етіологіях, являють собою тромбоз (інтегрин $\alpha 2\beta 3$ також називають GPRb/IIa); нестійку ангіну (GPIIb/IIIa); рестеноз (GPIIb/IIIa та інтегрин $\alpha \nu \beta 3$); артрит, судинні розлади або остеопороз ($\alpha \nu \beta 3$); пухлинний ангіогенез, розсіяний склероз, неврологічні розлади, астму, судинні ураження або діабетичну ретинопатію ($\alpha \nu \beta 3$ або $\alpha \nu \beta 5$) та пухлинні метастази ($\alpha \nu \beta 3$). [Див. S.A. Mousa та інші, Emerging Therapeutic Targets, 2000, 4 (2) 148-149; та W.H. Miller і інші, Drug Discovery Today, 2000, 5 (9), 397-40]. Антитіла та/або низькомолекулярномасові складові антагоністи $\alpha \nu \beta 3$ показали ефективність проти цих відповідних хворобливих станів в тваринних моделях [Samanen, Current Pharmaceutical Design, 1997, 3545-584] та, таким чином, пропонуються як перспективні терапевтичні агенти. Декілька патентів описують сполуки, які можуть взаємодіяти з цими інтегринами. Наприклад, [патент US №5,919,792, 6,211,191 B1, та WO 01/96334 та WO 01/23376] описують антагоністи рецепторів $\alpha \nu \beta 3$ та $\alpha \nu \beta 5$ інтегрину.

Даний винахід відноситься до нового класу сполук піперидину, які селективно зв'язують $\beta 3$, $\beta 5$ або спарені рецептори інтегрину (наприклад $\alpha \nu \beta 3$ та $\alpha \nu \beta 5$) для лікування широкої різноманітності хворобливих станів, опосередкованих інтегрином.

Даний винахід відноситься до сполук піперидину Формули (I):



в яких

W вибраний з групи, яка містить -C₀-алкіл(R₁), -C₁-алкіл(R_{1a}), -C₀-алкіл-армі(R₁, R₈), -C₀-алкіл-гетероцикліл(R₁, R₈), -C₀-алкокси(R₁), -C₀-алкокси-арил(R₁, R₈) та -C₀-алкокси-гетероцикліл(R₁, R₈);

R₁ вибраний з групи, яка містить водень, -N(R₄)₂, -N(R₄)(R₅), -N(R₄)(R₆), -гетероцикліл(R₈) та -гетероарил(R₈);

R_{1a} вибраний з групи, яка містить -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇) та -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂;

R₄ вибраний з групи, яка містить водень та -C₁-алкіл(R₇);

R₅ вибраний з групи, яка містить -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-гетероцикліл(R₈), -C(=O)-арил(R₈), -C(=O)-гетероарил(R₈), -C(=O)-N(R₄)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-N(R₄)-арил(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-циклоалкіл(R₈), -CO₂-арил(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁-алкіл(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-C₁-алкіл(R₇), -SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-циклоалкіл(R₈) та -SO₂-арил(R₈);

R₆ вибраний з групи, яка містить -циклоалкіл(R₈), -гетероцикліл(R₈), -арил(R₈) та -гетероарил(R₈);

R₇ являє собою один або два замісники, незалежно вибрані з групи, яка містить водень, -C₁-алкокси(R₉), -NH₂, -NH-C₁-алкіл(R₉), -N(C₁-алкіл(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁-алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁-алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁-алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-C₁-алкіл(R₉), -S-C₁-anidibi-S-C₁-алкіл(R₉), -S-

C₁₋₈алкіл-C₁₋₈алкокси(R₉), -S-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -SO₂-C₁₋₈алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₈алкіл(R₉))₂, -C(=O)-арил(R₁₀), ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀);

R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка містить водень, -C₁₋₈алкіл(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₈алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₈алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁₋₈алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁₋₈алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁₋₈алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -циклоалкіл(R₁₀) та -арил(R₁₀), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка містить водень, -C₁₋₈алкіл(R₉), -C₁₋₈алкокси(R₉), -O-циклоалкіл(R₁₀), -O-арил(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₈алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₈алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁₋₈алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁₋₈алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁₋₈алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -SH, -S-C₁₋₈алкіл(R₉), -S-C₁₋₈алкіл-S-C₁₋₈алкіл(R₉), -S-C₁₋₈алкіл-C₁₋₈алкокси(R₉), -S-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл(R₉), -N(C₁₋₈алкіл(R₉))₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀), коли він приєднаний до атому вуглецю;

R₉ вибраний з групи, яка містить водень, -C₁₋₈алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₈алкіл, -C(=O)-N(C₁₋₈алкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₈алкіл, -SO₂-C₁₋₈алкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₈алкіл, -SO₂-N(C₁₋₈алкіл)₂, ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро та оксо;

R₁₀ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка містить водень, -C₁₋₈алкіл, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₈алкіл, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₈алкіл, -C(=O)-N(C₁₋₈алкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₈алкіл, -SO₂-C₁₋₈алкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₈алкіл, -SO₂-N(C₁₋₈алкіл)₂, ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро та оксо, коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₁₀ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з групи, яка містить водень, -C₁₋₈алкіл, -C₁₋₈алкокси, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₈алкіл, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₈алкіл, -C(=O)-N(C₁₋₈алкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₈алкіл, -SO₂-C₁₋₈алкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₈алкіл, -SO₂-N(C₁₋₈алкіл)₂, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро та оксо, коли він приєднаний до атому вуглецю;

R₂ вибраний з групи, яка містить водень, -C₁₋₈алкіл(R₇), -C₂₋₈алкеніл(R₇), -C₂₋₈алкініл(R₇), -циклоалкіл(R₈), -гетероцикліл(R₈), -арил(R₈) та -гетероарил(R₈);

q означає 0, 1, 2 або 3;

Z вибраний з групи, яка містить гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкіл-C₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбоніл-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋

алкіл, -O-C₁₋₈алкіл(RH₂), -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл;

та їх фармацевтично прийнятних солей, рацемічних сумішей та енантіомерів.

Даний винахід також відноситься до способів одержання даних сполук піперидину, фармацевтичних композицій та лікарських засобів на їх основі.

Даний винахід, крім того, відноситься до способу лікування або поліпшення станів, опосередкованих рецептором інтегрину.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій W переважно вибраний з групи, яка містить -C₀₋₄алкіл(R₁), -C₁₋₄алкіл(R_{1a}), -C₀₋₄алкіл-арил(R₁, R₈), -C₀₋₄алкіл-гетероцикліл(R₁, R₈), -C₀₋₄алкокси(R₁), -C₀₋₄алкокси-арил(R₁, R₈) та -C₀₋₄алкокси-гетероцикліл(R₁, R₈).

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій W переважно являє собою -C₀₋₄алкіл(R₁) або -C₀₋₄алкіл-арил(R₁, R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій W переважно являє собою -C₀₋₄алкіл(R₁) або -C₀₋₄алкіл-феніл(R₁, R₈).

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₁ являє собою -N(R₄)(R₆), -гетероцикліл(R₈) та -гетероарил(R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₁ являє собою -N(R₄)(R₆), -дигідро-1H-піримідиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈), -тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл(R₈) або -піридиніл(R₅).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₁ являє собою -N(R₄)(R₆), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈).

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R_{1a} являє собою -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N(R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂), -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₄алкіл(R₇) або -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₄ являє собою водень та -C₁₋₄алкіл(R₇).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₄ являє собою водень.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₅ являє собою -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -C(=O)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-гетероцикліл(R₈), -C(=O)-арил(R₈), -C(=O)-гетероарил(R₈), -C(=O)-N(R₄)-циклоалкіл(R₈), -C(=O)-N(R₄)-арил(R₈), -CO₂-R₄, -CO₂-циклоалкіл(R₈), -CO₂-арил(R₈), -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋

4алкіл(R₇), -C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-C(=O)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-CO₂-R₄, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-C₁₋₄алкіл(R₇), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)-SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-C₁₋₄алкіл(R₇), SO₂-N(R₄)₂, -SO₂-циклоалкіл(R₈) або -SO₂-арил(R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₅ являє собою -C(=O)-R₄, -C(=O)-N(R₄)₂, -CO₂-R₄, -C(R₄)(=N-R₄), -C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -N(R₄)-C(R₄)(=N-R₄), -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)₂, -N(R₄)-C(=N-R₄)-N(R₄)(R₆), -SO₂-C₁₋₄алкіл(R₇) або -SO₂-N(R₄)₂.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₆ являє собою -гетероцикліл(R₈) або -гетероарил(R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₆ являє собою дигідроімідазоліл(R₈), тетрагідропіридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈) або -піридиніл(R₈).

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₇ являє собою один або два замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкокси(R₉), -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SH, -S-C₁₋₄алкіл(R₉), -S-C₁₋₄алкіл-S-C₁₋₄алкіл(R₉), -S-C₁₋₄алкіл-C₁₋₄алкокси(R₉), -S-C₁₋₄алкіл-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₇ являє собою один або два замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкокси(R₉), -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, (галоген)₁₋₃, гідрокси або оксо.

Подальший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₇ являє собою водень.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арил(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -циклоалкіл(R₁₀) та -арил(R₁₀), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-циклоалкіл(R₁₀), -O-арил(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄алкіл(R₉), -

C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл(R₁₁))₂, -C(=O)-NH-арил(R₁₀), -C(=O)-циклоалкіл(R₁₀), -C(=O)-гетероцикліл(R₁₀), -C(=O)-арилі(R₁₀), -C(=O)-гетероарил(R₁₀), -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -CO₂-арил(R₁₀), -C(=NH)-NH₂, -SO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -SO₂-арил(R₁₀), -SH, -S-C₁₋₄алкіл(R₉), -S-C₁₋₄алкіл-S-C₁₋₄алкіл(R₉), -S-C₁₋₄алкіл-C₁₋₄алкокси(R₉), -S-C₁₋₄алкіл-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро, оксо, -циклоалкіл(R₁₀), -гетероцикліл(R₁₀), -арил(R₁₀) та -гетероарил(R₁₀), коли він приєднаний до атому вуглецю.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл(R₉) або -SO₂-NH₂, коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀), -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл(R₉), -SO₂-NH₂, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро або оксо, коли він приєднаний до атому вуглецю.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або -C₁₋₄алкіл(R₉), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀), -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл(R₉), -N(C₁₋₄алкіл(R₉))₂, галоген, гідрокси або оксо, коли він приєднаний до атому вуглецю.

Подальший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або -C₁₋₄алкіл(R₉), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₈ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R₉), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀) або гідрокси, коли він приєднаний до атому вуглецю.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, -C(=O)H, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл, -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₄алкіл, -SO₂-N(C₁₋₄алкіл)₂, ціано, (галоген)₁₋₃, гідрокси, нітро або оксо.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, -C(=O)H, -CO₂H, -C(=O)-C₁₋₄алкокси, (галоген)₁₋₃, гідрокси або оксо.

Подальший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, (галоген)₁₋₃ або гідрокси.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₁₀ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -

C₁₋₄алкіл, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄алкіл, -C(=O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл, -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₄алкіл або -SO₂-N(C₁₋₄алкіл)₂, коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₁₀ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкокси, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄алкіл, -C(O)-NH₂, -C(=O)-NH-C₁₋₄алкіл, -C(=O)-N(C₁₋₄алкіл)₂, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂-C₁₋₄алкіл, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH-C₁₋₄алкіл, -SO₂-N(C₁₋₄алкіл)₂, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, ціано, галоген, гідрокси, нітро або оксо, коли він приєднаний до атому вуглецю.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій (R₁₀)₁₋₄ являє собою водень, -C₁₋₄алкіл, -C₁₋₄алкокси, -C(=O)H, -C(=O)-C₁₋₄алкіл, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₄алкіл, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, галоген, гідрокси, нітро або оксо, коли він приєднаний до атому вуглецю.

Подальший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₁₀ являє собою водень.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₂ являє собою водень, -C₁₋₄алкіл(R₇), -C₂₋₄алкеніл(R₇), -C₂₋₈алкініл(R₇), -циклоалкіл(R₈), гетероцикліл(R₈), -арил(R₈) та -гетероарил(R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₂ являє собою водень, -циклоалкіл(R₈), гетероцикліл(R₈), -арил(R₈) та -гетероарил(R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₂ являє

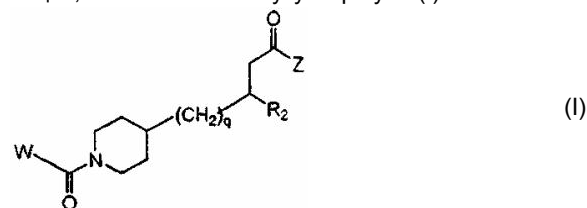
собою водень, -циклоалкіл(R₈), гетероцикліл(R₈), -феніл(R₈), -нафталеніл(R₈) та -гетероарил(R₈).

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I) та Формули (II), в якій R₂ являє собою водень, -тетрагідропіримідиніл(R₈), -1,3-бензодіоксоліл(R₈), -дигідробензофураніл(R₈), -тетрагідрохінолініл(R₈), -феніл(R₈), -нафталеніл(R₈), -піридиніл(R₈), -піримідиніл(R₈) або -хінолініл(R₈).

Аспекти даного винаходу включають композицію, яка містить сполуку Формули (I) та Формули (II), в якій q означає 1, 2 або 3.

Аспекти даного винаходу включають композицію, яка містить сполуку Формули (I) та Формули (II), в якій Z вибраний з групи, яка містить гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-OH, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₄алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₄алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₆алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл.

Аспекти даного винаходу включають композицію, яка містить сполуку Формули (I)



в якій сполука вибрана з групи, яка містить:

Сполука	W	R ₁	R ₂	q	Стереохімія	Z
1	-CH ₂ -Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл	H	0		ОН
2	-(CH ₂) ₂ -Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-іл	H	0		ОН
3	-CH ₂ -Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл	хінолін-3-іл	0		ОН
4	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	0		ОН
5	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідрохінолін-3-іл	0		ОН
5-1	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідрохінолін-3-іл	0	Ізомер 1	ОН
5-2	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідрохінолін-3-іл	0	Ізомер 2	ОН
5-3	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідрохінолін-3-іл	0	Ізомер 3	ОН
5-4	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-	1,2,3,4-терагідро-	0	Ізомер 4	ОН

		[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл			
6	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-іл	піридин-3-іл	2		ОН
7	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН піримідин-2-іл	піридин-3-іл	2		ОН
8	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	піридин-3-іл	2		ОН
9	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	піридин-3-іл	2		ОН
10	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН піримідин-2-іл	(6-OCH ₃)-піридин-3-іл	2		ОН
11	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	1		ОН
12	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-іл	хінолін-3-іл	2		ОН
13	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	феніл	1		ОН
14	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0		ОН
15	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0		ОН
16	-CH ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0		ОН
17	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-OCH ₃)-піридин-3-іл	0		ОН
18	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,4,5,6-тетрагідро-2-Ме-піримідин-5-іл	1		ОН
19	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідро-хінолін-3-іл	1		ОН
19-1	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-	1,2,3,4-	1	Ізомер 1	ОН
		тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	терагідро-хінолін-3-іл			
19-2	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідро-хінолін-3-іл	1	Ізомер 2	ОН
19-3	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідро-хінолін-3-іл	1	Ізомер 3	ОН
19-4	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,2,3,4-терагідро-хінолін-3-іл	1	Ізомер 4	ОН

20	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2		ОН
21	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	2		ОН
21a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	2	Ізомер а	ОН
21b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	2	Ізомер b	ОН
22	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	хінолін-3-іл	2		ОН
23	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2		ОН
24	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	0		ОН
25	-(CH ₂) ₃ -R ₁	-NH-піридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	2		ОН
26	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	1		ОН
27	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН піримідин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	1		ОН
28	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	1		ОН
28a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	1	Ізомер а	ОН
		тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	піридин-3-іл			
28b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(6-ОСН ₃)-піридин-3-іл	1	Ізомер b	ОН
29	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	1		ОН
30	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)феніл	1		ОН
30a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)феніл	1	Ізомер а	ОН
		тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл				
30b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)феніл	1	Ізомер b	ОН
31	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)феніл	1		ОН
32	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	1		ОН

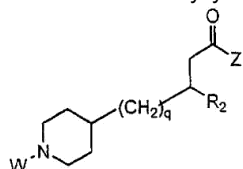
33	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-F)феніл	1		ОН
34	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-F)феніл	1		ОН
35	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(2-CH ₃)піримідин-5-іл	1		ОН
36	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	2,3-дигідро-бензофуран-6-іл	1		ОН
36a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	2,3-дигідро-бензофуран-6-іл	1	Ізомер а	ОН
36b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	2,3-дигідро-бензофуран-6-іл	1	Ізомер b	ОН
		тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	бензофуран-6-іл			
37	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3,5-дифторо)-феніл	1		ОН
38	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3,5-дифторо)-феніл	1		ОН
39	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-CF ₃)-феніл	1		ОН
40	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-OCF ₃)-феніл	1		ОН
41	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F-4-Ph)-феніл	1		ОН
42	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F-4-OCH ₃)-феніл	1		ОН
43	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(4-OPh)-феніл	1		ОН
44	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	ізохінолін-4-іл	1		ОН
45	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	піридин-3-іл	1		ОН
46	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	дигідробензофуран-5-іл	1		ОН
47	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(2,4-OCH ₃)-піримідин-5-іл			ОН

48	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(2-OCH ₃)-піримідин-5-іл			ОН
49	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-	хінолін-3-іл	2		ОН
		тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл				
50	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-піридин-2-іл	хінолін-3-іл	2		ОН
51	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	хінолін-3-іл	2		ОН
52	Ph(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2		ОН
53	Ph(3-R ₁)	-NH-3,4,5,6-тетрагідро-піридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2		ОН
54	Ph(3-R ₁)	-NH-1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2		ОН
55	-CH ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	1,3-бензодіоксол-5-іл	2		ОН
56	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	нафтален-2-іл	1		ОН
56a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	нафтален-2-іл	1	Ізомер а	ОН
56b	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	нафтален-2-іл	1	Ізомер b	ОН
57	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл	1	рацемат	ОН
58a	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл	0	Ізомер а	ОН
58b	-(CH ₂) ₃ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл	0	Ізомер b	ОН
59	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-OCH ₃)феніл	1	рацемат	ОН
60	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-	(4-OCH ₃)феніл	1	рацемат	ОН
		[1,8]нафтиридин-2-іл				
61	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	Н	1		ОН
62	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	тетрагідрофуран-3-іл	1	рацемат	ОН

63	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	тіофен-2-іл	1	рацемат	ОН
64	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)-феніл	1	рацемат	ОН
65	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	2,3-дигідро-бензо[1,4]-діоксин-6-іл	1	рацемат	ОН
66	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-SCH ₃)-феніл	1	рацемат	ОН
67	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	N-метил-1,2,3,4-тетрагідро-хінолін-3-іл	1	рацемат	ОН
68	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1		-O-етил
69	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1		-O-2-пропіл
70	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1		-O-трет-бутил
71	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1		-O-н-октил
72	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1		-O-втор-бутил
73	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-	H	1		-O-метил
		[1,8]нафтиридин-2-іл				
74	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	H	1	рацемат	-O-CH ₂ -OC(O)-трет-бутил
75	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-(NMe ₂))феніл	1	рацемат	ОН
76	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-OMe-4-OH)феніл	1	рацемат	ОН
76a	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-OMe-4-OH)феніл	1	Ізомер а	ОН
77	Ph(3-R ₁)	-NH-4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл	(3-F)феніл	1	рацемат	ОН
78	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-NHEt)феніл	1	рацемат	ОН
79	-(CH ₂) ₂ -R ₁	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-NHMe)феніл	1	рацемат	ОН

80	$-(CH_2)_3-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	дигідробензофуран-6-іл	0	рацемат	ОН
----	-----------------	---	------------------------	---	---------	----

Аспект даного винаходу включає композицію, яка містить сполуку Формули (II)



(II)

в якій W, R₁, R₂, q та Z є такими, як визначено вище, та переважно є

Сполука	W	R ₁	R ₂	q	Стереохімія	Z
81	$-(CH_2)_3-R_1$	5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл	(3-F)феніл	1	рацемат	ОН

Аспекти даного винаходу включають композицію, яка містить сполуку Формули (I), в якій сполуку вибрано з групи, яка містить:

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-CH_2-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-тримідин-2-іл; R₂ являє собою H, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-тримідин-2-іл; R₂ являє собою H, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-CH_2-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл; R₂ являє собою -3-хінолініл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -3-хінолініл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -1,2,3,4-тетрагідро-3-хінолініл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-іл; R₂ являє собою -3-піридиніл, q означає 2 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл; R₂ являє собою -3-піридиніл, q означає 2 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -3-піридиніл, q означає 2 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R₁ являє собою -NH-піридин-2-іл; R₂ являє собою -3-піридиніл, q означає 2 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-5-ОН-піримідин-2-іл; R₂ являє собою -(6-МеО)-піридиніл, q означає 2 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -1,3-бензодіоксол-5-іл, q означає 1 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-Ph(3-R_1)$; R₁ являє собою -NH-1,4,5,6-тетрагідро-піримідин-2-іл; R₂ являє собою -3-хінолініл, q означає 2 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -Ph, q означає 1 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -1,3-бензодіоксол-5-іл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -1,3-бензодіоксол-5-іл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-CH_2-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -1,3-бензодіоксол-5-іл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_3-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -(6-МеО)піридин-3-іл, q означає 0 та Z являє собою ОН;

сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R₂ являє собою -1,4,5,6-

сполуку Формули (I), в якій W являє собою -
(CH₂)₂-R₁; R₁ являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-

Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою 5,6,7,8-тетрагідро-1,8-

нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-хінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH.

Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -(2-Me)піримідин-5-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -2,3-дигідро-бензофуран-6-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

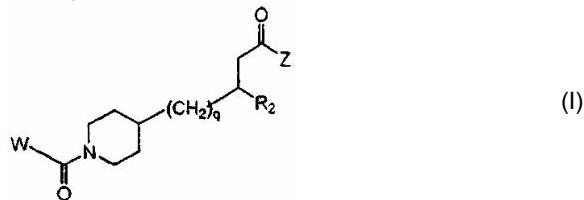
Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -4-ізохінолініл, q означає 1 та Z являє собою OH.

Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -3-піридиніл, q означає 1 та Z являє собою OH.

Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -2,4-(OMe)₂-піримід-5-ил, q означає 1 та Z являє собою OH.

Інший аспект даного винаходу включає сполуку Формули (I), в якій W являє собою $-(CH_2)_2-R_1$; R_1 являє собою -5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл; R_2 являє собою -(2-OMe)-піримідин-5-іл, q означає 1 та Z являє собою OH.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I):



в якій W , R_1 , R_2 , R_6 , R_8 , R_9 , q та Z є такими, як визначено вище, та переважно, де

W являє собою $-C_{0-4}$ алкіл(R_1) або $-C_{0-4}$ алкіл-феніл(R_1, R_8);

R_1 являє собою $-NH(R)$;

R_2 являє собою водень, -тетрагідропіримідиніл(R_8), -1,3-бензодіоксоліл(R_8); -дигідробензофураніл(R_8), -тетрагідрохінолініл(R_8), -феніл(R_8), -нафталеніл(R_8), -піридиніл(R_8), -піримідиніл(R_8) або -хінолініл(R_8);

R_6 являє собою -дигідроїмідозоліл(R_8), -тетрагідропіридиніл(R_8), -тетрагідропіримідиніл(R_8) або -піридиніл(R_8);

R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або $-C_{1-4}$ алкіл(R_9), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, $-C_{1-4}$ алкіл(R_9), $-C_{1-4}$ алкокси(R_9), $-O$ -арил(R_{10}) або гідрокси, коли він приєднаний до атому вуглецю;

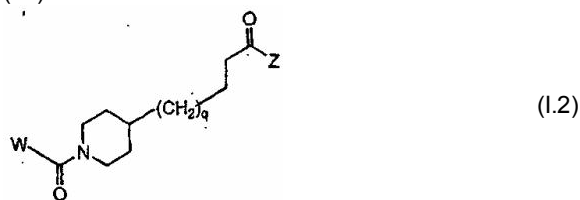
R_9 являє собою водень, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкіл, $-N(C_{1-4}$ алкіл)₂, (галоген) 1.3 або гідрокси;

q означає 1, 2 або 3;

Z вибраний з групи, яка містить гідрокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-8}$ алкіл, $-N(C_{1-8}$ алкіл)₂, $-O-C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл-OH, $-O-C_{1-8}$ алкіл C_{1-8} алкокси, $-O-C_{1-8}$ алкілкарбоніл C_{1-8} алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- CO_2H , $-O-C_{1-8}$ алкіл- $C(O)OC_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $O-C(O)C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- NH_2 , $-O-C_{1-8}$ алкіл- $NH-C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $N(C_{1-8}$ алкіл)₂, $-O-C_{1-8}$ алкіламід, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $C(O)-NH-C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $C(O)-N(C_{1-8}$ алкіл)₂ та $-NHC(O)C_{1-8}$ алкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I), в якій сполуками є сполуки Формули (I.2):



в якій W , R_1 , R_6 , R_8 , R_9 , q та Z є такими, як визначено вище, та переважно, де

W являє собою $-C_{0-4}$ алкіл(R_1) або $-C_{0-4}$ алкіл-феніл(R_1, R_8);

R_1 являє собою $-NH(R_6)$, -дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл(R_8), -тетрагідропіримідиніл(R_8), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R_8), -тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл(R_8), або -піридиніл(R_8);

R_6 являє собою -дигідроїмідозоліл(R_8), -тетрагідропіридиніл(R_8), -тетрагідропіримідиніл(R_8) або -піридиніл(R_8);

R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або $-C_{1-4}$ алкіл(R_9), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R_8 являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, $-C_{1-4}$ алкіл(R_9), $-C_{1-4}$ алкокси(R_9), $-O$ -арил(R_{10}) або гідрокси, коли він приєднаний до атому вуглецю;

R_9 являє собою водень, $-C_{1-4}$ алкокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-4}$ алкіл, $-N(C_{1-4}$ алкіл)₂, (галоген) 1.3 або гідрокси;

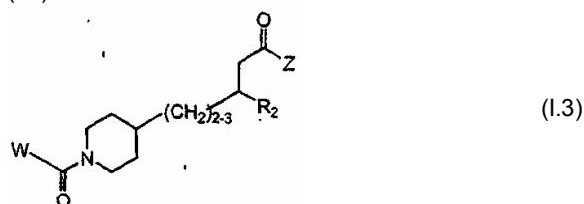
q означає 1, 2 або 3;

Z вибраний з групи, яка містить гідрокси, $-NH_2$, $-NH-C_{1-8}$ алкіл, $-N(C_{1-8}$ алкіл)₂, $-O-C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл-OH, $-O-C_{1-8}$ алкіл C_{1-8} алкокси, $-O-C_{1-8}$ алкілкарбоніл C_{1-8} алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- CO_2H , $-O-C_{1-8}$ алкіл- $C(O)OC_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $O-C(O)C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- NH_2 , $-O-C_{1-8}$ алкіл- $NH-C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $N(C_{1-8}$ алкіл)₂, $-O-C_{1-8}$ алкіламід, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $C(O)-NH-C_{1-8}$ алкіл, $-O-C_{1-8}$ алкіл- $C(O)-N(C_{1-8}$ алкіл)₂ та $-NHC(O)C_{1-8}$ алкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (I.2), в якій R_1 являє собою $-NH(R_6)$, -тетрагідропіримідиніл(R_8) або -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R_8); та, всі інші радикали, як зазначено вище.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I), в якій столуками є сполуки Формули (I.3):



в якій W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ та Z є такими, як визначено вище, та переважно, де

W являє собою -C₀₋₄алкіл(R₁) або -C₀₋₄алкіл-феніл(R₁,R₈);

R₁ являє собою -NH(R₆), -дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈), -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈), -тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл(R₈), або -піридиніл(R₈);

R₂ являє собою водень, -тетрагідропіримідиніл(R₈), -1,3-бензодіоксоліл(R₈); -дигідробензофураніл(R₈), -тетрагідрохінолініл(R₈), -феніл(R₈), -нафталеніл(R₈), -піридиніл(R₈), -піримідиніл(R₈) або -хінолініл(R₈);

R₃ являє собою -дигідроімідазоліл(R₈), -тетрагідропіридиніл(R₈), -тетрагідропіримідиніл(R₈) або -піридиніл(R₈);

R₄ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню або -C₁₋₄алкіл(R₉), коли він приєднаний до атому азоту, та в якій R₅ являє собою 1-4 замісники, незалежно вибрані з водню, -C₁₋₄алкіл(R), -C₁₋₄алкокси(R₉), -O-арил(R₁₀) або гідрокси, коли він приєднаний до атому вуглецю; та

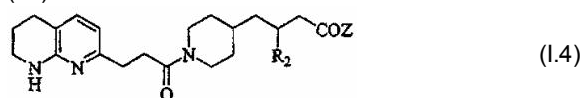
R₉ являє собою водень, -C₁₋₄алкокси, -NH₂, -NH-C₁₋₄алкіл, -N(C₁₋₄алкіл)₂, (галоген)₁₋₃ або гідрокси;

Z вибраний з групи, яка містить гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-N(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

Інший аспект даного винаходу включає сполуки Формули (1.3), в якій R₁ являє собою -NH(R₆), -тетрагідропіримідиніл(R₈) або -тетрагідро-1,8-нафтиридиніл(R₈); та всі інші радикали, як зазначено вище.

Аспекти даного винаходу включають сполуки Формули (I), в якій столуками є сполуки Формули (I.4)



в якій R₂ та Z є такими, як визначено вище; та, надалі, R₂ вибрано з групи, яка містить -3-бензофураніл, -4-бензофураніл, -5-бензофураніл, -6-бензофураніл, -7-бензофураніл, -бензо[b]тієн-2-іл, -бензо[b]тієн-3-іл, -бензо[b]тієн-4-іл, -

-бензо[b]тієн-5-іл, -бензо[b]тієн-6-іл, -бензо[b]тієн-7-іл, -1H-індол-2-іл, -1H-індол-3-іл, -1H-індол-4-іл, -1H-індол-5-іл, -1H-індол-6-іл, 1H-індол-7-іл, -2-бензоксазоліл, -4-бензоксазоліл, -5-бензоксазоліл, -6-бензоксазоліл, -7-бензоксазоліл, -2-бензотіазоліл, -3-бензотіазоліл, -4-бензотіазоліл, -5-бензотіазоліл, -6-бензотіазоліл, -7-бензотіазоліл, -1H-бензимидазоліл-2-іл, -1H-бензимидазоліл-4-іл, -1H-бензимидазоліл-5-іл, -1H-бензимидазоліл-6-іл, -1H-бензимидазоліл-7-іл, -2-хінолініл, -3-хінолініл, -4-хінолініл, -5-хінолініл, -6-хінолініл, -7-хінолініл, -8-хінолініл, -2H-1-бензопіран-2-іл, -2H-1-бензопіран-3-іл, -2H-1-бензопіран-4-іл, -2H-1-бензопіран-5-іл, -2H-1-бензопіран-6-іл, -2H-1-бензопіран-7-іл, -2H-1-бензопіран-8-іл, -4H-1-бензопіран-2-іл, -4H-1-бензопіран-3-іл, -4H-1-бензопіран-4-іл, -4H-1-бензопіран-5-іл, -4H-1-бензопіран-6-іл, -4H-1-бензопіран-7-іл, -4H-1-бензопіран-8-іл, -1H-2-бензопіран-1-іл, -1H-2-бензопіран-3-іл, -1H-2-бензопіран-3-іл, -1H-2-бензопіран-3-іл, -1H-2-бензопіран-5-іл, -1H-2-бензопіран-6-іл, -1H-2-бензопіран-7-іл, -1H-2-бензопіран-8-іл, -1,2,3,4-тетрагідро-1-нафталеніл, -1,2,3,4-тетрагідро-2-нафталеніл, -1,2,3,4-тетрагідро-5-нафталеніл, -1,2,3,4-тетрагідро-6-нафталеніл, -2,3-дигідро-2-бензофураніл, -2,3-дигідро-3-бензофураніл, -2,3-дигідро-4-бензофураніл, -2,3-дигідро-5-бензофураніл, -2,3-дигідро-6-бензофураніл, -2,3-дигідро-7-бензофураніл, -2,3-дигідробензо[b]тієн-2-іл, -2,3-дигідробензо[b]тієн-3-іл, -2,3-дигідробензо[b]тієн-4-іл, -2,3-дигідробензо[b]тієн-5-іл, -2,3-дигідробензо[b]тієн-6-іл, -2,3-дигідробензо[b]тієн-7-іл, -2,3-дигідро-1H-індол-2-іл, -2,3-дигідро-1H-індол-3-іл, -2,3-дигідро-1H-індол-4-іл, -2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, -2,3-дигідро-1H-індол-6-іл, -2,3-дигідро-1H-індол-7-іл, -2,3-дигідро-2-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-4-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-5-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-6-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-7-бензоксазоліл, -2,3-дигідро-1H-бензимидазол-2-іл, -2,3-дигідро-1H-бензимидазол-4-іл, -2,3-дигідро-1H-бензимидазол-5-іл, -2,3-дигідро-1H-бензимидазол-6-іл, -2,3-дигідро-1H-бензимидазол-7-іл, -3,4-дигідро-1 (2H)-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-2-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-3-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-4-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-5-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-6-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-7-хінолініл, -1,2,3,4-тетрагідро-S-хінолініл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-2-іл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-3-іл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-4-іл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-5-іл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-6-іл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-7-іл, -3,4-дигідро-2H-1-бензопіран-8-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-2-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-3-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-4-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-5-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-6-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-7-іл, -3,4-дигідро-4H-1-бензопіран-8-іл, -3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-2-іл, -3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-3-іл, -3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-4-іл, -3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-5-іл, -3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-6-іл, -3,4-дигідро-1H-2-бензопіран-7-іл та -3,4-дигідро-1H-2-

бензопіран-8-іл, необов'язково заміщені, коли це можливо, до 7 замісниками, незалежно вибраними з метилу, коли він приєднаний до атома азоту; та, незалежно вибраними з метилу, метокси або фтору, коли він приєднаний до атома вуглецю;

Z вибраний з групи, яка містить гідрокси, -NH₂, -NH-C₁₋₈алкіл, -N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-ОН, -O-C₁₋₈алкілC₁₋₈алкокси, -O-C₁₋₈алкілкарбонілC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-CO₂H, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)OC₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-O-C(O)C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-NH₂, -O-C₁₋₈алкіл-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-N(C₁₋₈алкіл)₂, -O-C₁₋₈алкіламід, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH-C₁₋₈алкіл, -O-C₁₋₈алкіл-C(O)-NH(C₁₋₈алкіл)₂ та -NHC(O)C₁₋₈алкіл;

та їх фармацевтично прийнятні солі, рацемічні суміші та енантіомери.

Сполуки за даним винаходом можуть також існувати у формі фармацевтично прийнятних солей. Для використання в медицині солі сполук за даним винаходом відносяться до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей" [Ref: International! Pham., 1986, 33, 201-217; J. Pham. Set, 1977 (Jan), 66,1, 1]. Проте, інші солі можуть бути корисними при одержанні сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Характерні органічні або неорганічні кислоти включають, але не обмежуються, хлороводневу кислоту, бромоводневу кислоту, йодоводневу кислоту, перхлорну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, фосфорну кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту, гліколевую кислоту, молочну кислоту, сукцинову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, винну кислоту, лимонну кислоту, бензойну кислоту, мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, гідроксидансульфонову кислоту, бензолсульфонову кислоту, щавлеву кислоту, памоїнову кислоту, 2-нафталінсульфонову кислоту, р-толуолсульфонову кислоту, циклогексансульфамінову кислоту, саліцилову кислоту, сахарну кислоту або трифтороцтову кислоту. Характерні органічні або неорганічні основи включають, але не обмежуються, основні або катіонні солі, такі як, бензатін, хлоропрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін, прокаїн, алюміній, кальцій, літій, магній, калій, натрій та цинк.

Даний винахід включає в свої межі проліки сполук за даним винаходом. Взагалі, такі проліки будуть функціональними похідними сполук, які легко перетворюються *in vivo* в потрібну сполуку. Таким чином, в способах лікування за даним винаходом термін "введення" включає лікування різних описаних розладів конкретно розкритою сполукою або сполукою, яка не розкрита конкретно, але яка перетворюється у вказану сполуку *in vivo* після введення людині. Процедури перетворення для виділення та приготування відповідних похідних проліків описані, наприклад, в ["Design of Prodrugs", під редакцією H. Bundgaard, Elsevier, 1985].

Якщо сполуки за даним винаходом мають, принаймні, один хіральний центр, то вони відповідно можуть існувати у формі енантіомерів. Якщо сполуки за даним винаходом мають два або більше хіральных центрів, то вони додатково мо-

жуть існувати у формі діастереомерів. Якщо способи одержання сполук за даним винаходом дають суміш стереоізомерів, ці ізомери можуть бути розділені шляхом традиційними способами, такими як, препаративна хроматографія. Сполуки можуть бути одержані у рацемічній формі або у формі індивідуальних енантіомерів чи стереоізомерів за допомогою або стереоіндивідуальних синтезів, або розділенням. Сполуки можуть бути розділені на їх складові енантіомери або діастереомери стандартними способами. Слід розуміти, що всі їх стереоізомери, рацемічні суміші, діастереомери та енантіомери включені в межі даного винаходу.

Протягом будь-якого зі способів одержання сполук за даним винаходом може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або хімічно активні групи на будь-якій з молекул, яких це стосується. Це може бути досягнуто за допомогою традиційних захисних груп, таких як описано в [Protective Groups in Organic Chemistry, під редакцією J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991]. Захисні групи можуть бути видалені на придатній подальшій стадії, використовуючи способи, відомі з рівня техніки.

До того ж, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати як поліморфи, та як такі, що зазначені тут, включені в даний винахід. Крім того, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (наприклад гідрати) або зі звичайними органічними розчинниками, та такі сольвати також зазначено, що входять в межі даного винаходу.

Як використано тут, зазначено наступні значення наведених пояснювальних термінів:

Термін "C_{a-b}" (де а та b - це цілі числа, які відносяться до позначення числа атомів вуглецю) відноситься до алкільних, алкенільних, алкінільних, алкоксильних або циклоалкільних радикалів або до алкільної частини радикалу, в якому алкіл являє собою префіксну основу, що містить від а до b атомів вуглецю. Наприклад C₁₋₃ радикал, який містить 1, 2 або 3 атоми вуглецю.

Термін "алкіл" означає необов'язково заміщені насичені або частково ненасичені з лінійним або розгалуженим ланцюгом чи циклічні моновалентні вуглеводневі радикали, отримані видаленням одного атому водню з одного атому вуглецю молекули алкану, таким чином утворюючи точку приєднання. Термін "алкеніл" відноситься до необов'язково заміщеного частково ненасиченого моновалентного вуглеводневого радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить, принаймні, один вуглець-вуглець подвійний зв'язок, що отриманий видаленням одного атому водню з одного атому вуглецю молекули алкену, таким чином утворюючи точку приєднання. Радикал може знаходитися або в цис, або транс конфігурації відносно подвійного зв'язку. Термін "алкініл" відноситься до необов'язково заміщеного частково ненасиченого моновалентного вуглеводневого радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, який містить, принаймні, один вуглець-

вуглець потрібний зв'язок, що отриманий видаленням одного атому водню з одного атому вуглецю молекули алкіну, таким чином утворюючи точку приєднання. Термін "алкокси" відноситься до необов'язково заміщеного насиченого або частково ненасиченого моновалентного вуглеводневого радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що отриманий видаленням одного атому водню з одного атому кисню молекули алкану, алкену або алкіну, таким чином утворюючи точку приєднання. Алкільні, алкенільні, алкінільні або алкоксильні радикали необов'язково заміщені в межах радикалу або на кінцевому атомі вуглецю (для ланцюга) тією кількістю замісників, яка можлива доступним насиченням валентності.

Термін " C_{1-x} алкіл(R_x)" (де x - це ціле число, що відноситься до позначеної заміщеної групи) відноситься до R_x заміщеної групи, яка може бути заміщена в межах алкільного ланцюга, на кінцевому атомі вуглецю та може бути так само заміщена на алкенільному, алкінільному або алкоксильному радикалі визначеною кількістю замісників, яка дозволена доступною хімічною валентністю зв'язку. Термін " C_{0-x} алкіл(R_x)" відноситься до R_x заміщеної групи, яка може бути також безпосередньо заміщена в точці приєднання без алкільної зв'язуючої групи (в якій C_0 є відсутнім для R_x замісника з безпосереднім зв'язком з точкою приєднання).

Термін "циклоалкіл" відноситься до насиченого або частково ненасиченого циклічного моновалентного вуглеводневого радикалу, який узгоджений з визначеннями алкілу, алканілу, алкенілу та алкінілу. Зокрема, в межі визначення циклоалкілу включені конденсовані поліциклічні кільцеві системи, в яких одне або більше кілець є ароматичними та одне або більше кілець є насиченими або частково ненасиченими (слід розуміти, що радикал також може бути на ароматичному кільці). Наприклад, циклоалкільні групи являють собою насичені або частково ненасичені або моноциклічні алкільні радикали з 3-8 атомами вуглецю (одержані з молекули, такої як циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан або циклогептан); насичені або частково ненасичені конденсовані або бензоконденсовані циклічні алкільні радикали, які містять від 9 до 12 атомів вуглецю; або, насичені або частково ненасичені конденсовані або бензоконденсовані трициклічні або поліциклічні алкільні радикали, які містять від 13 до 20 атомів вуглецю.

Термін "гетероцикліл" відноситься до насиченого або частково ненасиченого циклічного алкільного радикалу, в якому один або більше атомів вуглецю незалежно замінені однаковими або різними гетероатомами. Зокрема, в межі визначення гетероциклілу включені конденсовані поліциклічні кільцеві системи, в яких одне або більше кілець є ароматичними та одне або більше кілець є насиченими або частково ненасиченими (слід розуміти, що радикал може також бути на ароматичному кільці). Типові гетероатоми, якими заміняють атом вуглецю, включають, але не обмежуються, N, O, S та подібні. Наприклад, гетероциклільна група являє собою насичене або

частково ненасичене п'ятичленне моноциклічне алкільне кільце, в якому, принаймні, один атом вуглецю замінений на атом N, O або S та в якому необов'язково атом вуглецю алкільного кільця додатково замінено одним додатковим атомом O, або атом вуглецю алкільного кільця додатково замінено одним додатковим атомом N; насичене або частково насичене шестичленне моноциклічне алкільне кільце, в якому один, два або три атома вуглецю алкільного кільця замінено на атом N та необов'язково один атом вуглецю алкільного кільця замінено на атом O або S, або два атома алкільного кільця замінено на атоми O або S; насичене або частково ненасичене 5-6 членне гетероциклічне кільце, як попередньо визначено, конденсоване з гетероарилом, як визначено надалі; насичене, частково ненасичене або бензоконденсоване 9-10 членне біциклічне алкільне кільце, в якому, принаймні, один атом вуглецю кільця замінений на атом N, O або S та в якому необов'язково один або два атома вуглецю біциклічного алкілу додатково замінено атомами N, O або S; насичений, частково ненасичений або бензоконденсований 11-20 членний поліциклічний алкіл, в якому, принаймні, один атом вуглецю кільця замінений на атом N, O або S та в якому необов'язково один, два або три атома вуглецю поліциклічного алкілу додатково замінено атомами N. Приклади насичених або частково ненасичених гетероциклільних радикалів включають, але не обмежуються, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідініл, 1,3-діоксоланіл, 2-імідазолініл, імідазолідініл, дигідроімідазоліл, 2-піразолініл, піразолідініл, піперидиніл, морфолініл, тетрагідропіримідиніл, піперазиніл, дигідро-1H-піроло[2,3-b]піридиніл, тетрагідро-1, 8-нафтиридиніл, тетрагідро-1H-азепіно[2,3-b]піридиніл, 1,3-бензодіоксол-5-іл, 1,2,3,4-тетрагідро-3-хінолініл або дигідробензофураніл.

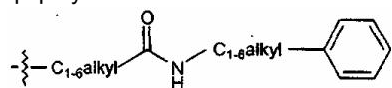
Термін "арил" відноситься до моновалентного ароматичного вуглеводневого радикалу, який отриманий видаленням одного атому водню з ароматичної кільцевої системи, таким чином утворюючи точку приєднання. Наприклад, арильна група являє собою групу, яка отримана з ненасиченої ароматичної моноциклічної кільцевої системи, що містить 5-6 атомів вуглецю (такі як феніл, отриманий від бензолу); ненасиченої ароматичної біциклічної кільцевої системи, що містить 9-10 атомів вуглецю (такі як нафтил, отриманий від нафталіну); або ненасиченої ароматичної трициклічної кільцевої системи, що містить 13-14 атомів вуглецю (такі як антраценіл, отриманий від антрацену). Термін "ароматична кільцева система" відноситься до ненасиченої циклічної або поліциклічної кільцевої системи, яка містить "ароматично" спряжену π електронну систему. Зокрема, з визначення арилу виключено конденсовані кільцеві системи, в яких одне або більше кілець є насиченими або частково ненасиченими. Типові арильні групи включають, але не обмежуються, антраценіл, нафталеніл, азуленіл, бензеніл та подібні.

Термін "гетероарил" відноситься до моновалентного гетероароматичного радикалу, який

отриманий видаленням одного атому водню з гетероароматичної кільцевої системи, таким чином утворюючи точку приєднання радикалу. Термін "гетероароматична кільцева система" відноситься до ароматичної кільцевої системи, в якій один або більше атомів вуглецю, кожний незалежно, замінений гетероатомом. Типові гетероатоми, якими замінюють атом вуглецю, включають, але не обмежуються, N, O, S та подібні. Зокрема, з визначення гетероароматичної кільцевої системи виключено конденсовані кільцеві системи, в яких одне або більше кілець є насиченими або частково ненасиченими. Наприклад, гетероарильна група являє собою групу, яка отримана з гетероароматичної моноциклічної кільцевої системи, що містить п'ять членів, з яких, принаймні, один член являє собою атом N, O або S, та який необов'язково додатково містить один, два або три атоми N; гетероароматичної моноциклічної кільцевої системи, що містить шість членів, з яких один, два або три члени являють собою атом N; гетероароматичної конденсованої біциклічної кільцевої системи, що містить дев'ять членів, з яких, принаймні, один член являє собою атом N, O або S та який необов'язково додатково містить один, два або три атоми N; гетероароматичної конденсованої біциклічної кільцевої системи, що містить десять членів, з яких один, два або три члени являють собою атом N; гетероароматичної конденсованої трициклічної кільцевої системи, що містить 13 або 14 членів, з яких, принаймні, один член являє собою атом N, O або S та який необов'язково додатково містить один, два або три атоми N; або гетероароматичної конденсованої поліциклічної кільцевої системи, що містить 15-20 членів, з яких, принаймні, один член являє собою атом N, O або S та який необов'язково додатково містить один, два або три атоми N. Типові гетероарили включають, але не обмежуються, цинолін, фураніл, імідазоліл, індазоліл, індоліл, індолініл, індолізиніл, ізобензофураніл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, нафтириди-ніл, оксазоліл, фенантридиніл, фенантролініл, пуриніл, піраніл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, хіназолініл, хінолініл, хіноксалініл, тетразол, тіадіазол, тіазол, тіо-фен, триазол та їм подібні.

Термін "незалежно" означає, що якщо група заміщена більше, ніж одним замісником, то замісники можуть бути однаковими або різними. Термін "залежно" означає, що замісники визначені у вказаній комбінації структурних варіантів.

Під стандартними правилами номенклатури, що використовуються при розкритті даного винаходу, кінцевою позицією зазначеного бічного ланцюга є описана перша, яка слідує за сусідньою функціональною групою у напрямку точки приєднання. Таким чином, наприклад, замісник "фенілC₁₋₆алкіламідоC₁₋₆алкіл" відноситься до групи формули:



Точка приєднання замісника може також бути вказана хвилястою лінією, щоб вказати точку(и)

приєднання, яка слідує за сусідньою функціональною та заключною з кінцевою функціональною групою, такою як, наприклад -(C₁₋₆)алкіл-карбоніл-NH-(C₁₋₆)алкіл-феніл.

Мається на увазі, що визначення будь-якого замісника або зміна окремих положень в молекулі є незалежним від його визначень де-небудь у іншому місці в тій самій молекулі. Слід розуміти, що замісники та структура замісників в сполуках за даним винаходом може бути вибрана будь-яким звичайним фахівцем в даній області техніки, щоб одержати сполуки, які хімічно стійкі та які можуть бути дійсно синтезовані способами, відомими з рівня техніки, і також способами, наведеними в даному винаході.

Інтегрини являють собою широко виражене сімейство кальцію або магнію, обумовлене α або β гетеродимерними клітинними поверхневими рецепторами, які зв'язані з екстраклітинними матриксними адгезивними протеїнами, такими як фібриноген, фібронектин, вітронектин та остеопонтин. Рецептори інтегрину являють собою трансмембранні глікопротеїни (GP's), відомі своїми великими екстраклітинними областями, та які класифіковані в, принаймні, 8 відомих β підгруп та 14α підгруп [S.A. Mousa та інші, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 143-153].

Наприклад, β1 підсімейство має велику кількість інтегринів, в яких різні α підгрупи асоційовані з різними β підгрупами: β3, β5, β6 та β8 [S.A. Mousa та інші, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 144-147]. Частина хворобливих станів, які мають сильні αvβ3, αvβ5 та αIIbβ3 (також називаються як GPIIb/IIIa) складові інтегрину в їх етіологіях, являють собою нестійку ангіну, тромбоемболічні розлади або атеросклероз (GPIIb/IIIa); тромбоз або рестеноз (GPIIb/IIIa або αvβ3); рестеноз (подвійний αvβ3/GPIIb/IIIa); ревматоїдний артрит, судинні розлади або остеопороз (αvβ3); пухлинний ангіогенез, пухлинний метастаз, пухлинний ріст, розсіяний склероз, неврологічні розлади, астму, судинні ураження або діабетичну ретинопатію (αvβ3 або αvβ5); та ангіогенез (подвійний αvβ3/αvβ5) [S.A. Mousa та інші, *Emerging Therapeutic Targets*, 2000, 4, (2), 148-149; W.H. Miller та інші, *Drug Discovery Today* 2000, 5 (9), 397-407; та, S.A. Mousa та інші, *Exp. Opin. These. Patents*, 1999, 9 (9), 1237-1248]. В недавніх лікарських дослідницьких роботах найбільшу увагу привернув β3 клас сімейства інтегринів [W.J. Hoekstra, *Current Medicinal Chemistry*, 1998, 5, 195]. Антитіла та/або низькомолекулярномасові складові антагоністи αvβ3 показали ефективність проти цих відповідних хворобливих станів в тваринних моделях [J. Samanen, *Current Pharmaceutical Design*, 1997, 3, 545] та, таким чином, пропонуються як перспективні терапевтичні агенти.

Антагоністи інтегрину звичайно були синтезовані відповідно до біоактивної ангінін-гліцин-аспартат (RGD) структури пептидів, отриманої з первинного ліганду вітронектину. Фрагмент RGD являє собою загальну клітинну приєднану послідовність багатьох екстраклітинних матриць, кров'яних та клітинних поверхневих протеїнів, як,

наприклад, половина, приблизно, 20 відомих інтегринів зв'язують адгезивні ліганди, що містять RGD. Щоб відкрити RGD пептиди з селективністю інтегринів, вивчали як пептиди з обмеженими структурами, так і варіанти з бічними залишками. Зокрема, були описані структурні вимоги для взаємодії RGD послідовності з GPIIb/IIIa та перешкоджаючими можливостями серії непептидних міметиків на агрегації тромбоцитів та для взаємодій з екстраклітинною матрицею [D. Varon та інші, *Thromb. Haemostasis*, 1993, 70 (6), 1030-1036]. Повторні синтези циклічних аліциклічних пептидів та комп'ютерне моделювання забезпечили ефективні, селективні агенти як основу для розробки непептидних (як в $\alpha v \beta 3$) антагоністів інтегрину.

Антагоністи інтегрину були залучені як корисні для інгібування ресорбції кістки [S.B. Rodan та G.A. Rodan, *Integrin Function In Osteodasts*, *Journal of Endocrinology*, 1997, 154: S47-S56]. В хребетних тваринах ресорбція кістки опосередкована дією клітин, відомих як остеокласти, великі мультіядерні клітини аж до, приблизно, 400мкм в діаметрі, що розсмоктують мінералізовані тканини, головним чином карбонат кальцію та фосфат кальцію. Остеокласти являють собою активні рухомі клітини, які мігрують уздовж поверхні кістки та можуть приєднуватися до кістки, виділяти необхідні кислоти та протеази, таким чином фактично викликаючи ресорбцію мінералізованих тканин з кістки. Більш особливо, вважають, що остеокласти існують, принаймні, в двох фізіологічних станах, а саме, стан виділення та міграційний або рухомий стан. В стані виділення остеокласти плоскі, приєднані до кісткової матриці за допомогою зони щільного приєднання (зона ущільнення), яка стає високо поляризованою, утворюючи гофрировану межу та виділяючи лісосомальні ензими та протони для ресорбції кістки. Адгезія остеокластів до поверхонь кісток є важливою початковою стадією в ресорбції кістки. В міграційному або рухомому стані остеокласти мігрують через кісткову матрицю та не беруть участь в ресорбції до тих пір, поки вони знову не приєднуються до кістки.

Інтегрини є залученими в приєднанні, активації та міграції остеокластів. Найбільш поширеним рецептором інтегрину на остеокластах (наприклад, на щурячих, курячих, мишачих та людських остеокластах) є рецептор $\alpha v \beta 3$ інтегрину, який передбачає взаємодію в кістці з матричними протеїнами, які містять RGD послідовність. Антитіла до $\alpha v \beta 3$ блокують ресорбцію кістки *in vitro*, вказуючи, що ці інтегрини відіграють ключову роль в процесі ресорбції. З великою очевидністю можна передбачити, що $\alpha v \beta 3$ ліганди ефективно можуть бути використані для інгібування остеокластів, опосередкованих ресорбцією кістки *in vivo* у ссавців.

Суспільне занепокоєння викликають широко розповсюджені головні хвороби кістки, якими є остеопороз, злоякісна гіперкальцемія, остеопенія, що веде до метастазів кістки, періодонтальна хвороба, гіперпаратирозидизм, періартикулярні ерозії в ревматоїдному артриті, хвороба Плагета, імібілізаційно-вимушена остеопенія та глюкокортикої-

до-вимушений остеопороз. Всі ці стани характеризуються руйнуванням кістки, що є наслідком дисбалансу між ресорбцією кістки, тобто руйнуванням та утворенням кістки, яка продовжується протягом життя в середньому на рівні приблизно 14% на рік. Проте, швидкість оновлення кістки залежить від її місцезнаходження; наприклад, вона вище в трабекулярній кістці хребця та альвеолярній кістці в щелепах, ніж в корі довгих трубчастих кісток. Можливість руйнування кістки безпосередньо пов'язана з циклом та може складати понад 5% на рік в хребцях, що негайно супроводжується менопаузою, умова що призводить до збільшення ризику перелому.

В Сполучених Штатах на даний час приблизно 20 мільйонів людей із виявленими переломами хребців, що є наслідком остеопорозу. Крім того, є приблизно 250000 переломів стегон на рік, що є невід'ємною ознакою остеопорозу. Ця клінічна ситуація пов'язана з 12% нормою смертності в межах перших двох років, в той час, як 30% пацієнтів потребують догляду вдома після перелому. Особи, що страждають від всіх станів, наведених вище, отримали б вигоду при лікуванні агентами, які інгібують ресорбцію кістки.

Додатково було знайдено, що $\alpha v \beta 3$ ліганди є корисними при лікуванні та/або інгібуванні рестенозу (тобто повторення стенозу після виправної хірургії на клапані серця), атеросклерозу, діабетичної ретинопатії, м'язової дегенерації та ангіогенезу (тобто утворення нових кровоносних судин) та інгібуванні вірусної хвороби.

Крім того, не потребує доказу, що ріст пухлин залежить від відповідного кровопостачання, яке, в свою чергу, залежить від росту нових судин в пухлині; таким чином, інгібування ангіогенезу може викликати регрес пухлин в тваринних моделях [Harrison's Principles of Internal Medicine, 1991, 12th ed.]. Таким чином, $\alpha v \beta 3$ антагоністи, які інгібують ангіогенез, можуть бути корисними при лікуванні раку шляхом інгібування росту пухлин [Brooks та інші, *Cell*, 1994, 79, 1157-1164]. Також були представлені докази, які свідчать, що ангіогенез є центральним чинником при початку та тривалості артритної хвороби, та що судинний інтегрин $\alpha v \beta 3$ може бути переважною метою при запальному артриті. Таким чином, антагоністи $\alpha v \beta 3$, які інгібують ангіогенез, можуть представляти новий терапевтичний підхід до лікування артритної хвороби, такої як ревматоїдний артрит [C.M. Storgard та інші, *Decreased Angiogenesis та Arthritic Disease in Rabbits Treated with an $\alpha v \beta 3$ Antagonist*, *J. Clin. Invest.*, 1999, 103, 47-54].

Інгібування рецептора $\alpha v \beta 5$ інтегрину також може попереджувати неоваскуляризацію. Було показано, що моноклональне антитіло до $\alpha v \beta 5$ інгібуює VEGF-викликаний ангіогенез в роговій оболонці кролика та курячий хоріоалантоїновій мембранній моделі [M.C. Friedlander та інші, *Science*, 1995, 270, 1500-1502]. Таким чином, антагоністи $\alpha v \beta 5$ корисні для лікування та попередження плямистої дегенерації, діабетичної ретинопатії, раку та метастазного пухлинного росту.

Інгібування рецепторів αv інтегрину може також запобігати ангіогенезу та запаленням, діючи

як антагоністи інших β підгруп, таких як $\alpha\beta6$ та $\alpha\beta8$ [Melpo Christofidou-Solomidou та інші, Expression and Function of Endothelial Cell on Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID 25 Mice Chimeras, American Journal of Pathology, 1997,151, 975-83; та Xiao-Zhu Huang і інші, Inactivation of the Integrin $\beta6$ Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin, Journal of Cell Biology, 1996,133, 921-28].

Антагоніст до αv інтегрину може діяти, щоб інгібувати або мінімізувати адгезію, з чого витікає або поранення, або хірургічна адгезія. Постхірургічні адгезії виникають як аномалії лікувального процесу поранення. Клітинна адгезія та міграція фібробластів є головними учасниками цього процесу. Травма, викликана пораненням, хірургічна процедура, нормальне маніпулювання тканини в хірургії або кровотеча протягом хірургічної процедури можуть впливати, руйнуючи черево та відкриваючи основну строму, що призводить до вивільнення запальних посередників та зростання капілярної проникності. Згодом запальні клітини звільняються та відбувається утворення згустків фібрину. Утворюються та посилюються адгезії, як фібробласти, і запальні клітини продовжують фільтрувати цю екстраклітинну матрицю, багату фібрином. Екстраклітинна матриця складається з адгезивних протеїнів, які діють як ліганди для αv інтегрину. Для інгібування постхірургічного адгезивного розвитку антагоніст αv може бути введений парентерально, підшкірно, внутрішньовенно, орально, місцево або трансдермально. Антагоніст αv інтегрину може бути введений до, протягом або після хірургічної процедури. Коли введення відбувається протягом хірургічної процедури, антагоністи можуть бути введені за допомогою аерозолі, в прокладках, гелю, плівки, тампону, розчину, суспензії або подібного відповідного фармацевтично прийнятного носія до області, в якій виконується хірургічне втручання.

Аспектом даного винаходу є композиція або медикамент, який містить фармацевтично прийнятний носій та будь-яку Сполуку За даним винаходом. Проявом даного винаходу є композиція або медикамент, виготовлені за допомогою змішування сполук за даним винаходом з фармацевтично прийнятним носієм. Іншим проявом даного винаходу є спосіб виготовлення композиції або медикаменту, який включає змішування будь-якої сполуки, описаної вище, з фармацевтично прийнятним носієм. Подальшим проявом даного винаходу є композиції або медикаменти, які містять одну або більше сполук за даним винаходом у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм.

Як використовується в даній заявці, під терміном "композиція" мається на увазі продукт, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, який виникає, безпосередньо або побічно, з комбінації вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях, для лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином, або для використання як лікарських засобів.

Сполуки за даним винаходом є інгібіторами αv інтегрину, які корисні для лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином. Аспект винаходу включає сполуки, які є селективними інгібіторами рецептора αv інтегрину або його підтипу. В іншому аспекті винаходу інгібітор незалежно селективний до рецептора $\alpha\text{v}\beta3$ інтегрину або рецептора $\alpha\text{v}\beta5$ інтегрину. Аспект винаходу також включає сполуки, які є інгібіторами комбінації рецепторів αv інтегрину або їх підтипів. В іншому аспекті винаходу складний інгібітор одночасно протидіє як підтипам рецепторів $\alpha\text{v}\beta3$ інтегрину, так і $\alpha\text{v}\beta5$ інтегрину.

Аспект даного винаходу включає спосіб лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином, у суб'єкта, який цього потребує, при якому суб'єкту вводять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (I) або її композиції.

Термін "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість," як використовується в даній заявці, означає ту кількість активної сполуки або фармацевтичного агенту, який викликає біологічну або лікарську реакцію в системі тканини, тварині або людині, яку шукають дослідник, ветеринар, медичний доктор або інший клінічний лікар, яка включає полегшення симптомів хвороби або розладу, які лікують.

Аспект даного винаходу включає спосіб профілактики для попередження розладу, опосередкованого αv інтегрином, у суб'єкта, що потребує цього, при якому суб'єкту вводять профілактично ефективну кількість сполуки Формули (I) або її композиції.

Інший аспект даного винаходу включає одержання лікарських засобів, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули (I), для використання при запобіганні, лікуванні або поліпшенні розладу, опосередкованого αv інтегрином, у суб'єкта, що потребує цього.

Термін "введення" можна інтерпретувати відповідно до способів за даним винаходом, за допомогою яких індивідуальна сполука за даним винаходом або її композиція може бути терапевтично введена окремо в різний час протягом курсу терапії або одночасно в окремих або одноразових комбінаційних формах. Профілактичне введення може відбуватися перед проявом симптомів, які характерні для хвороб та розладів, опосередкованих αv інтегрином, так що хвороби або розлади попереджуються або, альтернативно, затримуються при їх просуванні. Таким чином, слід розуміти, що даний винахід включає в себе всі такі режими одночасного або змінного терапевтичного або профілактичного лікування.

Термін "суб'єкт", як використовується в даній заявці, відноситься до тварини, переважно савця, більш переважно людини, яка є об'єктом лікування, нагляду або експерименту та має ризик (або сприйнятливий до) розвитку хвороби або розладу чи наявності хвороби або розладу, пов'язаних з експресією αv інтегрину або його підтипом.

Термін "розлад, опосередкований αv інтегрином" відноситься до розладів та хвороб, пов'язаних з експресією αv інтегрину.

них з патологічною нерегульованою або дезрегульованою проліферацією клітин, яка викликана експресією αv інтегрину або його підтипу.

Термін "нерегульований" відноситься до порушення в процесі регулювання проліферації клітин, як в пухлинних клітинах. Термін "дезрегульований" відноситься до невідповідного росту клітин в результаті патогенезу. Термін "підтип" відноситься до окремого рецептору αv інтегрину, вибраного з тих рецепторів, що складають клас αv інтегринів, таких як рецептор $\alpha\text{v}\beta 3$ інтегрину або рецептор $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрину.

Термін "розлади та хвороби, пов'язані з нерегульованою або дезрегульованою проліферацією клітин" відноситься до розладів, в яких проліферація клітин однією або більше підмножинами клітин в багатоклітинному організмі приводить до шкоди (такої як дискомфорт або зменшення середньої тривалості життя) організму. Такі розлади можуть відбуватися в різних видах тварин та людей та включають, але не обмежуються, рак, патології, спричинені раком, атеросклероз, вазопатії, викликані трансплантацією, новоутворення внутрішньої оболонки судин, папіломи, грудний фіброз, легеневий фіброз, гломерулонефрит, гломерулосклероз, вроджену багатоміжурову ниркоподібну дисплазію, нирковий фіброз, діабетичну ретинопатію, плямисту дегенерацію, псоріаз, остеопороз, резорбцію кістки, запальний артрит, ревматоїдний артрит, рестеноз або спайки.

Термін "рак" відноситься до, але не обмежується, раку гліоми, раку легені, раку груді, колоректального раку, раку простати, раку шлунку, раку стравоходу, лейкемії, меланоми, основних клітин канцериоми та лімфоми. Термін "патологія, спричинена раком" відноситься до, але не обмежується, нерегульованої або дезрегульованої проліферації клітин, росту пухлини, пухлинної васкуляризації, ангіопатії та ангіогенезу. Термін "ангіогенез" відноситься до, але не обмежується, нерегульованої або дезрегульованої проліферації нових судинних тканин, які включають, але не обмежуються, ендотеліальні клітини, клітини судин гладких м'язів, перицити та фібробласти. Термін "остеопороз" відноситься до, але не обмежується, утворення або активності остеокластів, що призводять до резорбції кістки. Термін "рестеноз" відноситься до, але не обмежується, in-stent стенозу та судинного привитого рестенозу.

Термін "експресія αv інтегрину" відноситься до експресії αv інтегрину або його підтипу, яка призводить до нерегульованої або дезрегульованої проліферації клітин:

1. клітин, які нормально не виражають αv інтегрин або його підтип,
2. неопластичних клітин,
3. у відповідь на стимулювання чинником росту, гіпоксією, неоплазією або хворобою,
4. як результат мутацій, які призводять до конститутивної експресії αv інтегрину або його підтипу.

Експресія αv інтегрину або її підтип включає селективну експресію αv інтегрину або його підтипу, селективну експресію підтипів $\alpha\text{v}\beta 3$ інтегри-

ну або $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрину, експресію багаточисленних підтипів αv інтегрину або одночасно експресію підтипів $\alpha\text{v}\beta 3$ інтегрину та $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрину. Виявлення експресії αv інтегрину або її підтипу, в невідповідному або аномальному рівні визначають за допомогою методик, добре відомих з рівня техніки.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб лікування або поліпшення селективних розладів, опосередкованих $\alpha\text{v}\beta 3$ інтегрином, у суб'єкта, який цього потребує, який включає призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб лікування або поліпшення селективних розладів, опосередкованих $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрином, у суб'єкта, який цього потребує, який включає призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб лікування або поліпшення розладів, одночасно опосередкованих $\alpha\text{v}\beta 3$ та $\alpha\text{v}\beta 5$ інтегрином у суб'єкта, який цього потребує, який включає призначення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції.

Аспект даного винаходу включає спосіб інгібування неопластичної активності, опосередкованої αv інтегрином, що включає введення до новоутворення або до мікросередовища навколо новоутворення ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції.

Термін "неопластична активність" відноситься до нерегульованої або дезрегульованої проліферації клітин та процесу ангіогенезу або утворення нової судинної сітки, що підтримує новоутворення в ендотеліальному мікросередовищі навколо новоутворення.

Термін "новоутворення" відноситься до пухлинних клітин, які мають нерегульовану або дезрегульовану проліферацію клітин як результат генетичної нестійкості або мутації та ендотелію, де ендотеліальні клітини мають нерегульовану або дезрегульовану проліферацію клітин в результаті патогенних умов. В межах даного винаходу новоутворення не вимагає експресії αv інтегрину або її підтипу, саму по собі та не обмежується первинними пухлинами джерела, а також і вторинними пухлинами, що з'являються в результаті метастаз первинних пухлин. Термін "введення до новоутворення" відноситься до введення сполуки Формули (I) або її композиції до поверхні новоутворення, до поверхні неопластичних клітин або до ендотеліального мікросередовища навколо новоутворення.

Термін "інгібування неопластичної активності, опосередкованої αv інтегрином" включає послаблення росту пухлини за допомогою обмеження її кров'яної підтримки та, надалі, запобігання утворенню нової підтримуючої судинної сітки шляхом запобігання процесу ангіогенезу.

Аспект даного винаходу включає спосіб лікування або поліпшення хвороб, опосередкованих клітинами, що патологічно експресують αv інтегрин або його підтип.

Термін "хвороба, опосередкована клітинами, що патологічно експресують αv інтегрин" відноситься до, але не обмежується, розладів, які вибрані з раку, патологій, спричинених раком, діабетичної ретинопатії, плямистої дегенерації, остеопорозу, ресорбції кістки, запального артриту, ревматоїдного артриту або рестенозу.

Аспект даного винаходу включає спосіб підтримки регресії новоутворення в суб'єкта, який цього потребує, що включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції; в якому сполука або її композиція поєднана з терапевтичним агентом та доставляється його до новоутворення або до мікросередовища навколо новоутворення; та де терапевтичний агент викликає апоптоз або послаблює нерегульовану або дезрегульовану проліферацію клітин.

Термін "поєднана з" та "доставляє терапевтичний агент" відноситься до сполуки Формули (I) або її композиції, зв'язаної з терапевтичним агентом за допомогою засобів сполучення, які відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки; де сполука або її композиція діє як цільовий агент для протидії рецепторам αv інтегрину новоутворення або його мікросередовища; де сполучення означає полегшення та вибірккову доставку терапевтичного агента до новоутворення або його мікросередовища.

Термін "терапевтичний агент" включаючи, але не обмежуючись ⁹⁹технецій, відноситься до радіоактивних препаратів, які відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки.

Аспект даного винаходу включає спосіб використання сполуки Формули (I) або її композиції, переважно, яку спільно вводять в одну або більше пухлину або клітину антипроліфераційними терапіями, включаючи хіміотерапію, радіаційну терапію, генну терапію або імунотерапію для попередження, лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином.

Комбінована терапія може включати:

1. спільне введення сполуки Формули (I) або її композиції та хіміотерапевтичного агента для попередження, лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином.

2. послідовне введення сполуки Формули (I) або її композиції та хіміотерапевтичного агента для попередження, лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином.

3. введення композиції, яка містить сполуку Формули (I) та хіміотерапевтичний агент, для попередження, лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином, або,

4. одночасне введення окремої композиції, яка містить сполуку Формули (I), та окремої композиції, яка містить хіміотерапевтичний агент, для попередження, лікування або поліпшення розладів, опосередкованих αv інтегрином.

Наприклад, сполуки за даним винаходом є корисними в комбінованій терапії з, принаймні, одним іншим хіміотерапевтичним агентом для лікування цілого ряду різних раків та, переважно, застосовується для полегшення використання зменшеної дози хіміотерапевтичного агента, який

рекомендують для специфічного раку або розладів проліферації клітин. Таким чином, передбачають, що сполуки за даним винаходом можуть бути використані в режимі лікування перед введенням специфічного хіміотерапевтичного агента, що рекомендують для лікування специфічного раку, протягом введення хіміотерапевтичного агента або після лікування специфічним хіміотерапевтичним агентом.

Термін "хіміотерапевтичний агент" включає, але не обмежується, анти-ангіогенні агенти, анти-пухлинні агенти, цитотоксичні агенти, інгібітори проліферації клітин та їм подібні. Термін "лікування або поліпшення" включає, але не обмежується, полегшення пригнічення, інгібування прогресії або сприяння затримці росту злоякісності. Наприклад, інгібітор сполуки за даним винаходом, діючи як анти-ангіогенний агент, може бути введений в режимі дозування з, принаймні, одною іншою цитотоксичною сполукою, такою як DNA алкілюючий агент.

Переважні анти-пухлинні агенти вибрані з групи, що містить (2-хлоро-2'-деокси-(бета)-D-аденозин) кладрибін, (4-(біс(2-хлоретил)аміно)бензолбутанова кислота) хлорамбуцил, DTIC-Dome (5-(3,3-диметил-1-триазено)імідозол-4-карбоксамід), платинову хіміотерапію та неплатинову хіміотерапію. Анти-пухлинні агенти, які містять платину, включають, але не обмежуються, цисплатин (CDDP) (цисдихлородіамінплатина). Анти-пухлинні агенти, які не містять платину, включають, але не обмежуються, адриаміцин (доксорубіцин), аміноптерин, блеоміцин, камптотecin, карміноміцин, комбрестатин(и), циклофосфамід, цитозин арабінозид, дактиноміцин, дауноміцин, епірубіцин, етопозид (VP-16), 5-фторурацил (5FU), герцептин, актиноміцин-D, метотрексат, мітоміцин C, тамоксифен, таксол, таксотер, тіотеп, вінбластин, вінкрістин, вінорелбін та їх похідні і проліки. Кожний анти-пухлинний агент вводять в терапевтично ефективній кількості, яка змінюється в залежності від агента, що використовують, виду злоякісності, яку лікують або поліпшують, та інших умов відповідно до способів, які добре відомі з рівня техніки.

Як буде зрозуміло кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, відповідні дози хіміотерапевтичних агентів звичайно будуть в межах тих, що вже використовуються в клінічних терапіях, в яких хіміотерапії призначаються окремо або в комбінації з іншою хіміотерапією. Лише в якості прикладу, агенти, такі як цисплатин та інший DNA алкілюючий агент, широко використовують для лікування раку. Ефективною дозою цисплатину, що використовують в клінічних застосуваннях, є приблизно 20 мг/м² протягом 5 днів кожних три тижні, в результаті три курси. Цисплатин не абсорбується орально та, таким чином, повинен доставлятися за допомогою ін'єкції внутрішньовенно, підшкірно, інтрапухлинно або інтраперитонеально. Подальші корисні агенти включають сполуки, які заважають реплікації DNA, мітозу та хромосомній сегрегації. Такі хіміотерапевтичні агенти включають адриаміцин (доксорубіцин), еторозид, верапаміл або подофілотоксин і їм по-

дібні та широко використовуються в клінічних установках для лікування пухлин. Ці сполуки вводять за допомогою болюсної ін'єкції внутрішньовенно в дозах, які знаходяться в межах від приблизно 25 до приблизно 75 мг/м² з інтервалом в 21 день (для адриаміцину) або від приблизно 35 до приблизно 50 мг/м² (для етопозиду) внутрішньовенно або подвійну внутрішньовенну дозу орально. Для цільових пухлин переважно використовують агенти, які порушують синтез та точність полінуклеотидного попередника, як наприклад 5-фторурацил (5-FU). Не зважаючи на значну токсичність, 5-FU звичайно використовують за допомогою внутрішньовенного введення в дозах, які знаходяться в межах від приблизно 3 до приблизно 15 мг/кг/день.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб введення сполуки за даним винаходом в комбінації з радіаційною терапією. Як використовується в даній заявці, "радіаційна терапія" відноситься до терапії, яка включає піддавання опромінюванню суб'єкта, який цього потребує. Така терапія відома кваліфікованому фахівцю в даній області техніки. Відповідна схема радіаційної терапії буде подібна до тих, що вже використовуються в клінічних терапіях, в якій радіаційна терапія використовують окремо або в комбінації з іншою хіміотерапією.

Аспект даного винаходу включає спосіб введення сполуки за даним винаходом в комбінації з генною терапією або використання сполуки за даним винаходом як засобів генної терапії. Термін "генна терапія" відноситься до терапії, націленої на ангіогенні ендотеліальні клітини або пухлинну тканину протягом розвитку пухлин. Стратегії генної терапії включають відновлення дефектних генів, інгібує раку, перетворення або трансфекцію клітин з антивизначеним DNA (відноситься до генів, що кодують чинники росту та їх рецепторів) та використовують "суїцидні гени". Термін "засоби генної терапії" відноситься до використання націлених збудників, які містять комбінацію катіонних наночасток, зв'язаних з анціленим лігандом, щоб вплинути на біологію кровоносної судини; за допомогою чого гени вибірково доставляються до ангіогенних кровоносних судин [як описано в Hood, J.D., та інші, Tumor Regression by Targeted Gene Delivery to the Neovasculature, Science, 2002, 28 June, 296, 2404-2407].

Інший, аспект даного винаходу включає спосіб лікування або поліпшення новоутворення, опосередкованого αv інтегрином, у суб'єкта, який потребує цього, який включає введення суб'єкту ефективної кількості комбінованого продукту генної терапії, що містить сполуку Формули (I) або її композицію та генний терапевтичний агент; в якому продукт доставляють або "сіють" безпосередньо до новоутворення або його мікросередовища за допомогою протидії рецепторам αv інтегрину новоутворення або його мікросередовища.

Термін, "доставляють або 'сіють' безпосередньо до новоутворення", включає використання сполуки Формули (I) або її композиції, як засобів генної терапії, за допомогою чого сполука або її

композиція діє як націлений агент, який направляє сполучення до його ділянки дії, що мається на увазі (тобто до судинних ендотеліальних неопластичних клітин або пухлинних клітин). Через специфічну взаємодію інгібіторів αv інтегрину, як націлених агентів, та їх ділянки відповідного рецептора αv інтегрину, сполука за даним винаходом може бути введена з високими місцевими концентраціями в або біля націлених рецепторів αv інтегрину або їх підтипів, таким чином більш ефективно лікуючи розлади, опосередковані αv інтегрином.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб введення сполуки за даним винаходом в комбінації з імунотерапією. Як використовується в даній заявці, "імунотерапія" відноситься до терапії, направленої на специфічний протеїн, залучений в пухлинному розвитку, за допомогою специфіки антитіл до такого протеїну. Наприклад, моноклональні антитіла проти ендотеліального чинника росту судин були використані при лікуванні раку.

Аспект даного винаходу включає спосіб візуалізації пухлини у суб'єкта, який цього потребує, що включає, переважно, спільне введення суб'єкту ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції; в якому сполука або її композиції поєднана з неагресивним пухлинним радіоактивним препаратом та доставляє його до новоутворення або до мікросередовища навколо новоутворення.

Термін "поєднана з" та "доставляє неагресивний пухлинний радіоактивний препарат" відноситься до сполуки Формули (I) або її композиції, зв'язаної з радіоактивним препаратом за допомогою засобів сполучення, які відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки; де сполука або її композиція діє як націлений агент для протидії рецепторам αv інтегрину новоутворення або його мікросередовища; та, де сполучення означає полегшення та вибірково доставку радіоактивного препарату до новоутворення або його мікросередовища [як описано в заявках РСТ WO00/35887, WO00/35492, WO00/35488 або WO99/58162]. Термін "радіоактивний препарат" включаючи, але не обмежуючись, "технецій, відноситься до радіоактивних препаратів, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки. Термін "засоби сполучення", включаючи, але не обмежуючись, приєднання сполуки до зв'язуючої групи внаслідок сполучення з хелатною групою радіоактивного препарату, відноситься до засобів, які відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки.

Коронарна ангіопластика являє собою надзвичайно ефективну процедуру, що використовується для зниження ризику коронарної закупорки; проте, її тривалий успіх обмежується високим ступенем рестенозу. Активіація, міграція та проліферація клітин судин гладких м'язів в значній мірі відповідальні за рестеноз, що слідує після ангіопластики [Ross, R., Nature, 1993, 362, 801-809].

Аспект даного винаходу включає спосіб використання інгібіторів αv інтегрину сполуки Формули (I) або її композиції для лікування або поліпшення артеріального та венозного рестенозу; в

якому сполука нанесена на поверхню терапевтичного пристрою. Термін "терапевтичний пристрій" відноситься, але не обмежується, до ангіопластичного балону, артеріального стенту, венозного стенту, нитки для зшивання ран, штучного сугаву, імплантованого протезу або інших подібних медичних пристроїв, таким чином націлюючи доставку ліків до новоутворення.

Аспект даного винаходу включає композицію, яка містить сполуки Формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, у сполученні з фармацевтично прийнятним носієм. Композиції, які розглянуто в межах даного винаходу, можуть бути виготовлені за допомогою традиційних фармацевтичних методик. В композиції за даним винаходом також може (але необов'язково) використовуватися фармацевтично прийнятний носій.

Термін "фармацевтично прийнятний" відноситься до молекулярних об'єктів та композицій, які не викликають будь-якої несприятливої, алергічної або іншої несприятливої реакції, коли їх вводять тварині або людині, як назначено. Ветеринарні використання справедливо включені в межі винаходу, та "фармацевтично прийнятна" композиція включає композиції для клінічного та/або ветеринарного використання.

Композиція може приймати величезну кількість форм в залежності від форми приготування, необхідної для призначення, включаючи, але не обмежуючись, внутрішньовенну (пілюля та вливання), оральну, назальну, трансдермальну, місцеву з або без закупорки та внутрішньочеревну, підшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньопухлинну або парентеральну ін'єкції, всі форми використання добре відомі кваліфікованому фахівцю в області фармацевтики. Композиції можуть містити одиничну дозу, таку як таблетки, пілюлі, капсули, порошок, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, нормований аерозоль або рідкий спрей, краплі, ампули, само-ін'єкційний пристрій або супозиторії для введення орально, парентерально, інтраназально, під'язиково чи ректально або за допомогою інгаляцій чи нагнітання. Композиції, прийнятні для орального призначення, включають тверді форми, наприклад, пілюлі, таблетки, таблетки у вигляді капсули, капсули (кожна включає негайне вивільнення, розраховане вивільнення та тривале вивільнення), гранули та порошки; та рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії та суспензії. Прийнятні форми для парентерального введення включають стерильні розчини, емульсії та суспензії. Альтернативно, композиція може бути представлена у формі, прийнятній для введення один раз на тиждень або один раз на місяць; наприклад, нерозчинна сіль активної сполуки, така як сіль деканової кислоти, може бути пристосована, щоб забезпечити запасну підготовку для внутрішньом'язової ін'єкції. При одержанні композицій у формі оральної дози можуть бути використані один або більше звичайних фармацевтичних носіїв, включаючи необхідні та інертні фармацевтичні ексципієнти, такі як вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники, сироп та їм подібні; у випадку оральних

рідких композицій можуть бути використані носії, такі як крохмалі, сахара, розріджувачі, гранулюючі агенти, змащуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та їм подібні.

Одинична доза (таблетка, капсула, порошок, ін'єкція, супозиторія, контрольована рідка доза та їм подібні), яку містять фармацевтичні композиції, містить кількість активного інгредієнту, необхідну для доставки терапевтично ефективної кількості, як описано вище. Композиція може містити від приблизно 0,001мг до приблизно 5000мг активної сполуки або її проліків та може бути в будь-якій формі, прийнятній у способі введення, вибраного для суб'єкту, який цього потребує.

Аспект даного винаходу розглядає терапевтично ефективну кількість в діапазоні від приблизно 0,001мг до приблизно 1000мг/кг ваги тіла на день. Інший аспект даного винаходу розглядає діапазон від приблизно 0,001 до приблизно 500мг/кг ваги тіла на день. Подальший аспект даного винаходу включає діапазон від приблизно 0,001 до приблизно 300мг/кг ваги тіла на день. Сполуки можуть бути введені згідно режиму дозування від приблизно 1 до приблизно 5 разів на день та більш переважно 1, 2 або 3 рази на день.

Для орального введення композиції переважно готують у формі таблеток, що містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 та 500 міліграмів активного інгредієнту для симптоматичного коректування дозування хворому, якого лікують. Оптимальні дозування для введення можуть бути легко визначені кваліфікованими фахівцями в даній області техніки та будуть змінюватися в залежності від чинників, пов'язаних з індивідуальним пацієнтом, якого лікують (вік, вага, режим харчування та час введення), важкістю стану, який лікують, сполукою, що використовують, способом введення та концентрацією одержання. Може бути використане або щоденне введення, або пост-періодичне дозування.

Для підготовки твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним носієм, наприклад традиційними таблеточними інгредієнтами, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбітол, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або смола, та іншими фармацевтичними розріджувачами, наприклад водою, щоб одержати тверду попередню композицію, що містить однорідну суміш сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі. Посилання на ці попередні композиції як на однорідні, означає, що активний інгредієнт рівномірно розподілений в усій композиції для того, щоб композиція легко могла бути розділена на однаково ефективні форми дозування, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Потім цю тверду попередню композицію розділяють на види форм одиничної дози, які описані вище, що містять від 0,001 до приблизно 5000мг активного інгредієнту за даним винаходом. Таблетки або пілюлі композиції можуть бути покриті або комбіновані іншим шляхом, щоб забезпечити форму дозування, віддаючи перевагу пролонгованій дії. Наприклад,

таблетка або пілюля може містити внутрішнє дозування та зовнішній компонент дозування, останній буде у формі оболонки над першим. Два компоненти можуть бути відділені за допомогою кишкового прошарку, що підходить, щоб не піддаватися дезинтеграції в шлунку та дозволити внутрішньому компоненту пройти непошкодженим в дванадцятипалу кишку або бути затриманим при вивільненні. Для таких кишкових прошарків або покриттів можуть бути використані різноманітні речовини, такі речовини включають цілий ряд полімерних кислот з такими речовинами як шелак, ацетиловий спирт та ацетат целюлози.

Для орального введення у формі таблетки або капсули активний лікарський компонент не обов'язково може бути поєднаний з оральним, нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода та їм подібні. Крім того, коли бажано або необхідно, прийнятні зв'язуючі речовини; змащуючі речовини, агенти дезинтеграції та барвники також можуть бути поєднані в суміш. Прийнятні зв'язуючі речовини включають, без обмеження, крохмаль, желатин, природні сахара, такі як глюкоза або бета-лактоза, кукурудзяні підсолоджувачі, природні та синтетичні смоли, такі як гуміарабік, трагакант або олеат натрію, стеарат натрію, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію та їм подібні. Дезинтегратори включають, без обмеження, крохмаль, метил целюлоза, агар, бентоніт, ксантанову смолу та їм подібні.

Рідкі форми, в яких сполуки формули (I) може бути поєднані для введення орально або за допомогою ін'єкції, включають водні розчини, прийнятні ароматизовані сиропи, водні або маслянисті суспензії та ароматизовані емульсії з їстівними оліями, такими як бавовняне масло, масло сезаму, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні розчинники. Прийнятні диспергуючі або суспендуючі агенти для водних суспензій включають синтетичні та природні смоли, такі як трагакант, гуміарабік, альгінат, декстран, натрієва карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин. Рідкі форми в прийнятних суспендуючих або диспергуючих агентах можуть також включати синтетичні та природні смоли, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу та їм подібні. Для парентерального введення бажаними є стерильні суспензії та розчини. Ізотонічні препарати, які загалом містять прийнятні консерванти, використовуються, коли бажаним є внутрішньовенне введення.

Як також відомо з рівня техніки, альтернативно сполуки можуть вводити парентерально за допомогою ін'єкційного складу, який містить активний інгредієнт, розчинений в інертному рідкому носії. Ін'єкційний склад може включати активний інгредієнт, змішаний з прийнятним інертним рідким носієм. Прийнятні рідкі носії включають рослинні олії, такі як арахісове масло, бавовняне масло, масло сезаму та їм подібні, а також органічні розчинники, такі як солкетал, гліцерин та їм подібні. Як альтернатива, також можуть викорис-

товуватися водні парентеральні склади. Наприклад, прийнятні водні розчинники включають воду, розчини Рингера та ізотонічний водний сольовий розчин. Надалі стерильне нелетке масло звичайно може бути використане як розчинник або суспендуючий агент у водному складі. Склади одержують за допомогою розчинення або суспендування активного інгредієнту в рідкому носії так, що остаточний склад містить від 0,005 до 10% на вагу активного інгредієнту. Відповідно можуть бути використані інші добавки, включаючи консервант, ізотонізатор, солюбілізатор, стабілізатор та безпасторокисливий агент.

Переважно, сполуки Формула (I) можуть бути введені в одиничній денній дозі або кількість денних доз може бути введена розділеними дозами два, три або чотири рази на день. До того ж, сполуки за даним винаходом можуть бути введені в інтраназальній формі за допомогою місцевого використання прийнятних інтраназальних засобів або за допомогою трансдермальних засобів, використовуючи ті форми трансдермальних ділянок шкіри, які добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки. При введенні у формі трансдермальної системи доставки дозування введення, звичайно, буде краще безперервним, ніж переривистим, протягом усього режиму дозування.

Внаслідок легкості введення таблетки та капсули представляють переважну оральну форму одиничної дози, в якій використовуються тверді фармацевтичні носії. Якщо бажано, таблетки можуть бути вкриті підсласною оболонкою або оболонкою для кишечника за допомогою стандартних методик. Для парентеральних форм носії звичайно містять стерильну воду, а також може включатися й інші інгредієнти, наприклад, для цілей, таких як полегшення розчинності або для зберігання. Також можуть бути приготовані ін'єкційні суспензії, в яких можуть бути використані прийнятні рідкі носії, суспендуючі агенти та їм подібні.

Композиції за даним винаходом також включають композиції для повільного вивільнення сполуки за даним винаходом. Композиція включає носій повільного вивільнення (звичайно, полімерний носій) та Сполуку За даним винаходом. При одержанні композицій для повільної вивільнення носій повільного вивільнення, звичайно полімерний носій, та Сполуку За даним винаходом спочатку розчиняють або диспергують в органічному розчиннику. Потім одержаний органічний розчин додають у водний розчин для отримання емульсії типу масло-вода. Переважно, водний розчин включає поверхнево-активний агент(и).

Згодом органічний розчинник упарюють з емульсії типу масло-вода, щоб отримати колоїдну суспензію часток, що містять носій повільного вивільнення та Сполуку За даним винаходом. Біодеградуєчі носії повільного вивільнення є також добре відомими з рівня техніки. Вони являють собою матеріали, які можуть утворювати частинки, що поглинають активну сполуку(и) та повільно руйнуються/розчиняються під впливом

прийняттого оточуючого середовища (наприклад, водне, кислотне, основне, та інше) та, таким чином, руйнуються/розчиняються в рідинах біологічного походження та вивільняють в них активну сполуку(и). Частки є переважно наночастками (тобто, в діапазоні приблизно від 1 до 500нм в діаметрі, переважно приблизно 50-200нм в діаметрі та, більш переважно, приблизно 100нм в діаметрі).

Даний винахід також пропонує способи одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом. Сполуки Формули (I), як активний інгредієнт, ретельно змішують з фармацевтичним носієм відповідно до традиційних фармацевтичних композиційних методик, в яких носій може приймати широку різноманітність форм залежно від форми приготування, бажаної для введення. При одержанні композицій в оральній формі дозування можуть бути використані будь-які зі звичайних фармацевтичних середовищ. Для твердих оральних форм дозування прийнятні носії та добавки включають крохмалі, сахара, розріджувачі, гранулюючі агенти, змашуючі речовини, зв'язуючі речовини, агенти дезинтеграції та їм подібні. Для рідких оральних композицій прийнятні носії та добавки включають воду, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники та їм подібні. Додатково, рідкі форми активного лікарського компонента можуть бути поєднані з ароматизаторами, суспендуєчими або диспергуючими агентами, такими як синтетичні та природні смоли, включаючи, наприклад, трагакант, гуміарабік, метилцелюлозу та їм подібні. Інші диспергуючі агенти, які можуть бути використані, включають гліцерин та йому подібні.

Антитіло цільового агента включає антитіла або їх антиген-зв'язуючі фрагменти, які зв'язують цільовий або доступний компонент пухлинних клітин, пухлинної судинної сітки або пухлинної строми. "Цільовий або доступний компонент" пухлинних клітин, пухлинної судинної сітки або пухлинної строми є переважно поверхнево вираженим, поверхнево доступним або поверхнево локалізованим компонентом. Антитіло цільового агента також включає антитіла або їх антиген-зв'язуючі фрагменти, які зв'язують інтраклітинний компонент, який вивільняється з некротичної пухлинної клітини. Переважно такі антитіла являють собою моноклональні антитіла або їх антиген-зв'язуючі фрагменти, які зв'язують нерозчинний інтраклітинний антиген(и), присутній в клітинах, що можуть бути включені з метою проникнення або в зруйновані клітини в основному всіх пухлинних або нормальних клітин, але не є присутніми або доступними на зовнішніх або нормальних життєвих клітинах ссавця.

Як використовується в даній заявці, мається на увазі, що термін "антитіло" широко відноситься до будь-якого імунологічного зв'язуючого агента, такого як IgG, IgM, IgA, IgE, F(ab')₂, одновалентного фрагменту, такого як Fab', Fab, Dab, а також до спеціалізованих антитіл, таких як рекомбіновані антитіла, гуманізуючі антитіла, біспецифічні антитіла та їм подібні. Антитіло може бути або поліклональним, або моноклональним, хоча пе-

ревага віддається моноклональному антитілу. Існує дуже широкий масив антитіл, відомих з різних техніки, які мають імунологічну особливість для поверхні клітин фактично будь-якого типу твердих пухлин [див. Сумарну таблицю для моноклональних антитіл для твердих пухлин в патенті US 5,855,866, Thorpe та інші]. Кваліфікованому фахівцю в даній області техніки відомі способи одержання та ізолювання антитіл, які використовуються як цільові агенти проти пухлин [Патент US 5,855,866, Thorpe; та, патент US 6,342,219 (Thorpe)].

Цільові агенти не-антитіл включають чинники росту, які особливо зв'язують пухлинну судинну сітку та інші цільові компоненти, такі як алексини та зв'язані ліганди. Крім того, також можуть бути використані різноманітні інші органічні молекули як цільові агенти для пухлин, прикладами є гіалуронан олігосахариди, які особливо розрізняють гіалуронан-зв'язуючий протеїн, поверхневий протеїн клітини, виражені протягом міграції пухлинних клітин та ендотеліальних клітин та протягом капілярно подібного трубчатого утворення [Патент US 5,902,795 (Toole та інші)] та поліаніонні сполуки, особливо полісульфатовані або полісульфоновані сполуки, такі як N-та O-сульфатовані поліаніонні полісахариди, сульфонований полістирол та інші поліаніонні сполуки [як описано в Патенті US 5,762,918 (Thorpe)], які вибірково зв'язують ендотеліальні клітини судин.

Методики сполучення терапевтичного компонента з антитілами добре відомі [Amon та інші, Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy; Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld та інші (eds.), стор.243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom та інші, Antibodies For Drug Delivery, Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson та інші (eds.), стор.623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review, Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera та інші (eds.), стор.475-506 (1985)]. Подібні методики також можуть застосовувати для приєднання сполук за даним винаходом до цільових агентів не-антитіл. Кваліфікований фахівець в даній області техніки знатиме або зможе вибрати способи в області техніки для одержання сполучень з цільовими агентами не-антитіл, такими як олігопептиди, полісахариди або інші поліаніонні сполуки.

Хоча будь-який зв'язуючий компонент, який є достатньо стійким в крові, може бути використаний для зв'язування сполуки за даним винаходом з цільовим агентом, переважними є компоненти з біологічно вивільняючими зв'язками та/або селективно проникаючими спейсерами або зв'язуючими ланками. "Біологічно вивільняючі зв'язки" та "селективно проникаючі спейсери або зв'язуючі ланки" відносяться до тих зв'язуючих компонентів, які мають достатню стабільність в циркуляції та є вивільняючими, проникаючими або гідролізуючими тільки або переважно при певних умовах (тобто, в межах певного оточуючого середовища або в контакт з специфічним агентом). Такі зв'язки включають, наприклад, дисульфідні та

трисульфідні зв'язки та кислотні нестійкі зв'язки [як описано в Патенті US 5,474,765 та 5,762,918] та ензим-чутливі зв'язки, включаючи пептидні зв'язки, ефіри, аміді, фосфодіефіри та глікозиди [як описано в Патенті US 5,474,765 та 5,762,918]. Такі селективно вивільняючі передбачені можливості полегшують підтверджене вивільнення сполук зі сполучень на вказаних цільових ділянках.

Терапевтично ефективна кількість сполуки за даним винаходом, поєднана з цільовим агентом, залежить від індивідуума, типу хвороби, стану хвороби, способу введення та інших клінічних чинників. Ефективну кількість звичайно визначають, використовуючи дані тваринної моделі. Експериментальні тварини, які мають тверді пухлини, часто використовуються, щоб оптимізувати прийнятні терапевтично ефективні кількості перед передачею їх до клінічного середовища. Відомі такі моделі, що є дуже надійними в прогнозі ефективних анти-ракових стратегій. Наприклад, миші, що мають тверді пухлини, широко використовуються в передклінічному тестуванні, щоб визначити робочі діапазони терапевтичних агентів, які надають корисні анти-пухлинні результати з мінімальною токсичністю.

Даний винахід, крім того, пропонує композицію, яка містить ефективну кількість сполуки за даним винаходом, сполучену з цільовим агентом, та фармацевтично прийнятний носій. Коли протеїни, такі як антитіла або чинники росту, або полісахариди використовують як цільові агенти, їх переважно вводять у формі ін'єкційної композиції. Ін'єкційні розчини антитіл будуть вводити у вену, артерію або в спинну рідину протягом курсу від приблизно 2 хвилин до приблизно 45 хвилин, переважно від приблизно 10 до приблизно 20 хвилин. У визначених випадках підшкірне та внутрішньопорожнинне введення є переважним для пухлин, обмежених областями, близькими до специфічних частин шкіри та/або до специфічних порожнин тіла. Крім того, інтратекальні введення можуть бути використані для пухлин, розташованих в мозку.

Інший аспект даного винаходу включає спосіб лікування розладів, пов'язаних з експресією αv інтегрину (зокрема, рестенозу, внутрішньої гіперплазії або запалення стінок судин), у суб'єкті, який цього потребує, що включає введення суб'єкту за допомогою контрольованої доставки терапевтично ефективної кількості сполуки Формули (I) або її композиції, нанесеної на інтралюмінальний медичний пристрій (зокрема, балончик-катетер або стент). Такі пристрої корисні для запобігання випадків рестенозу за допомогою інгібування активності αv інтегрину та, таким чином, запобігання гіперпроліферації ендотелію.

Термін "інтралюмінальний медичний пристрій" відноситься до будь-якого пристрою доставки, такого як катетери для внутрішньосудинної доставки ліків, голки, фармакологічні стенти та ендолюмінальна панель. В обсяг даного винаходу включено пристрої доставки, які містять артеріальний або венозний стент, що має покриття або оболонку, яка елює або вивільняє терапевтично ефективну кількість вихідної сполуки. Тер-

мін "контрольована доставка" відноситься до вивільнення активного інгредієнту місцево направленим та залежним від часу способом. Альтернативно, система доставки для такого пристрою може включати катетер місцевого вливання, який доставляє сполуку при різних контрольованих діапазонах.

Термін "стент" відноситься до будь-якого пристрою, здатного доставлятися за допомогою катетера. Стент регулярно використовується для запобігання судинним закупоркам завдяки фізичним аномаліям, таким як небажаний внутрішній ріст судинної тканини внаслідок хірургічної травми. Часто стент має трубчасту структуру розширеного сітчастого типу, призначену, щоб залишатися усередині порожнини каналу для полегшення обструкції. Стент має порожнина-стіна-контактуючу поверхню та порожнина-незахищену поверхню. Порожнина-стіна-контактуюча поверхня є зовнішньою поверхнею трубки та порожнина-незахищена поверхня є внутрішньою поверхнею трубки. Матеріал стенту може бути полімерним, металічним або комбінованим полімер-металічним матеріалом та може необов'язково бути біодеградуючим.

Звичайно, стент вставляють в порожнину в нерозширеній формі та потім розширюють автономно або за допомогою другого пристрою *in situ*. Типовий спосіб розширення здійснюється за допомогою використання розташованого на катетері ангіопластичного балончику, який розширює в межах стенозованої судини або каналу тіла для того, щоб розрізати та зруйнувати утруднення, пов'язані з компонентами стінки судини та отримати збільшену порожнину. Також можуть бути використані само-розширюючі стенти, як описано в продовженні заявки на [патент US 2002/0016625 A1 (Falotico та інші)]. Комбінація стенту з ліками, агентами або сполуками, які запобігають запаленню та проліферації, може забезпечити найефективніше лікування пост-ангіопластичного рестенозу.

Сполуки за даним винаходом можуть бути поєднані або приєднані до стенту численними шляхами. Розчин сполуки за даним винаходом та біосумісний матеріал або полімер можуть бути поєднані або приєднані до стенту численними шляхами. Наприклад, розчин вихідної сполуки може бути напильний на стент або стент може бути занурений в розчин, і, в будь-якому випадку, дозволяють стенту висохнути. Інший спосіб покриття електрично заряджає розчин вихідної сполуки до однієї полярності та заряджає стент до протилежної полярності. В цьому способі розчин та стент будуть приєднуватися один до одного. В іншому способі стент покривають розчином вихідної сполуки, використовуючи суперкритичні температури та умови тиску. Покриття стенту, використовуючи суперкритичні умови, знижує втрати та дозволяє досягти більш контрольовану товщину покриття. Сполуки звичайно лише приєднують до зовнішньої поверхні стенту (поверхня, яка контактує з тканиною), але деякими сполуками стент може покриватися повністю.

Комбінація продукту, що містить терапевтично ефективну кількість вихідної сполуки, нанесеної на стент та на або в шарі або шарах полімерного покриття, в якому полімерне покриття контролює діапазон вивільнення ліків, може бути використана, коли ефективність ліків є бажаною. Відповідно, сполуки можуть бути вивільнені з стенту за період, принаймні, приблизно 6 місяців; в іншому аспекті, за період від приблизно 3 днів до приблизно 6 місяців; та, в іншому аспекті за період від приблизно 7 до приблизно 30 днів. Будь-яка кількість неруйнівних, біосумісних полімерних матеріалів може бути використана для шару або шарів полімерного покриття в поєднанні зі сполукою за даним винаходом.

В одному аспекті сполуки є безпосередньо пов'язаними з полімерною матрицею, такою як поліпірольний полімер, та потім нанесені на зовнішню поверхню стенту. По суті, сполука елює з матриці за допомогою дифузії через молекули полімеру. Стенти та способи нанесення ліків на стенти детально описані в [заявці PCT WO 96/32907]. В іншому аспекті стент спочатку покривають, як основу, шаром, що містить розчин сполуки, етилен-ко-вінілацетат та полібутилметакрилат. Потім стент далі покривають зовнішнім шаром, що містить полібутилметакрилат. Зовнішній шар діє, як дифузійний бар'єр, щоб запобігти надто швидкому елюванню сполуки з нього та введенню в оточуючі тканини. Товщина зовнішнього шару або верхнє покриття визначає діапазон, в якому сполука елює з матриці. Стенти та способи їх покриття детально описані в продовженні заявці на [патент US 2002/0016625 A1].

Важливо відзначити, що різні полімери можуть використовуватися для різних стентів. Наприклад, вище описана етилен-ко-вінілацетатна та полібутилметакрилатна матриця добре працює зі стентами з неіржавіючої сталі. Інші полімери можуть використовуватися більш ефективно зі стентами, одержаними з інших матеріалів, включаючи матеріали, що проявляють супереластичні властивості, такі як домішки нікелю та титану, або формозберігаючі полімерні матеріали, які "пам'ятають" та повертаються до їх початкової форми при активації при температурі тіла.

Способи введення стенту в порожнину тіла добре відомі. В аспекті даного винаходу, стент, покритий сполукою, вводять, використовуючи катетер. Як буде зрозуміло кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, способи будуть незначно змінюватися, базуючись на місцезнаходженні імплантованого стенту. Для імплантації коронарного стенту балончик-катетер, що є носієм стенту, вводять в коронарну артерію та стент поміщають на бажаній ділянці. Балончик надувають, розширюючи стент. Оскільки стент розширюється, стент контактує зі стінкою порожнини. Як тільки стент розміщують, балончик зменшують та видаляють. Стент залишається на місці з порожнина-контактуючою поверхнею, маючи сполуку, яка безпосередньо контактує з поверхнею стінки порожнини. Стентовий імплантант може супроводжуватися антикоагуляційною терапією, при необхідності.

Оптимальні умови для доставки сполук для використання в стенті за даним винаходом можуть змінюватися відповідно до використаних різних місцевих систем доставки, а також відповідно до властивостей та концентрацій використаних сполук. Умови, які можна оптимізувати, включають, наприклад, концентрації сполук, об'єм доставки, діапазон доставки, глибину проникнення в стінку судини, проксимальний тиск вздуття, кількість та розмір перфорацій та відповідність катетерного балончику доставки ліків. Умови можуть бути оптимізовані для інгібування проліферації клітин гладких м'язів на ділянці пошкодження так, що не відбувається істотне артеріальне блокування завдяки рестенозу, як виміряно, наприклад, за допомогою проліфераційної здатності клітин гладких м'язів або за допомогою змін в опорі судин або діаметрі порожнини. Оптимальні умови можуть бути визначені, базуючись на даних від досліджень тваринних моделей, використовуючи звичайні обчислювальні методи.

Сполуки за даним винаходом можуть також бути введені у формі ліпосомних систем доставки, таких як малі одноламінарні везикули, великі одноламінарні везикули та мультиламінарні везикули. Ліпосомовмісні системи доставки, також відомі з рівня техніки, одержують з різноманітних фосфоліпідів, таких як холестерин, стеариламін або фосфатидилхоліні.

Скорочення, що використовуються в вихідній специфікації, особливо в схемах та прикладах, наведено нижче:

Boc	трет-бутоксикарбоніл
BSA	Альбумін Бичачої Сироватки
Cod	циклооктадієн
d/hr/min/rt	день(дні)/година(и)/хвилина(и)/кімнатна температура
DBC	2,6-дихлоробензоїлхлорид
DCM	дихлорометан
DIEA	діізопропілетиламін
DMA	диметилацетамід
DMAP	диметиламінопіридин
DMF	N,N-диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	N-етил-N'-диметиламінопропілкарбодіімід гідрохлорид
Et ₂ O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
EtOH	етанол
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронід гексафторофосфат
HBTU	O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронід гексафторофосфат
HCl	хлороводнева кислота
HOBT	1-гідроксибензотриазол
HPLC	Високо Ефективна Рідинна Хроматографія
LDA	діізопропіламід літію
LiHMDS	гексаметилдисиліламід
Me	метил
MeOH	метанол
MeCN	ацетонітрил
NaHMDS	гексаметилдисиліламід натрію
NaOH	гідроксид натрію
ND	не визначено
NMM	N-метилморфолін
PBS	фосфатний буферний розчин

Ph	феніл
RP-HPLC	Високо Ефективна Рідинна Хроматографія Зворотної Фази
rt	кімнатна температура
SDS	додекансульфат натрію
TEA	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
THF	тетрагідрофуран
Thi	тієніл
TMS	тетраметилсилан
TFA	трифтороцтова кислота
Tol	толуол

Загальні методи синтезу

Типові сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані відповідно до загальних методів синтезу, описаних нижче, та проілюстрованих більш детально на схемах, які наведено далі. Оскільки схеми проілюстровано за допомогою проміжних сполук та кінцевих сполук за даним винаходом, даний винахід не слід розглядати як обмежений відповідними хімічними реакціями та наведеними умовами. Додаткові характерні сполуки та стереоізомери, рацемічні суміші, діастереоізомери та енантіомери за даним винаходом можуть бути синтезовані, використовуючи проміжні сполуки, одержані відповідно до наведених схем, та інші матеріали, сполуки та реагенти є відомими для кваліфікованого фахівця в даній області техніки. Мається на увазі, що всі такі сполуки, стереоізомери, рацемічні суміші, діастереоізомери та енантіомери за даним винаходом входять в межі даного винаходу. Одержання різних початкових матеріалів, що використовуються в схемах, є добре відомими для фахівця в даній області техніки.

Схема А

Схема А описує спосіб одержання кінцевої сполуки Формули (I) (в якій R_1 і W є такими, як попередньо визначено в межах даного винаходу. Видалення Boc-захисної групи з замісника R_a (де R_a являє собою C_{1-4} алкіл) Сполуки A1 було повністю завершено в кислотному середовищі (використовуючи кислоти, як наприклад, суміш кислот TFA та DCM або неорганічну кислоту у відповідному розчиннику, як наприклад, діоксан) і це призводить до одержання піперидину Сполука A2. Поеднання піперидину Сполука A2 з карбоною кислотою Сполука A3 при стандартних умовах реакції (використовуючи суміш з'єднуючих агентів, таких як HOBt/EDC, HOBt/HBTU або ізобутиловий хлороформіат в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA) призводить до утворення естеру Сполука A4. Гідроліз естеру Сполука A4 в кислотних або основних умовах призводить до кінцевої сполуки Формули (I). Індивідуальні ізомери Формули (I) можуть бути одержані шляхом хірального розділення проміжних сполук A1- A4 та перетворення хіральных проміжних сполук в сполуки Формули (I).

Схема А

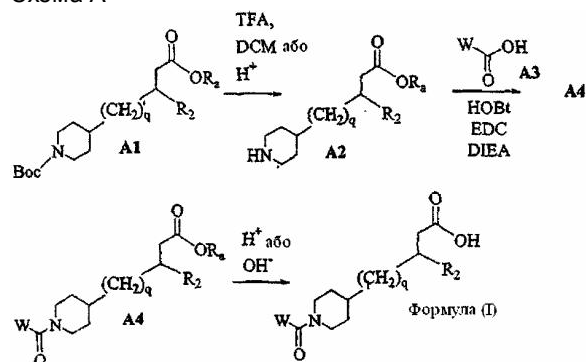


Схема В

Схема В описує альтернативний спосіб одержання кінцевої сполуки Формули (I) (в якій R_1 являє собою $-NH(R_6)$ та W являє собою $-(CH_2)_0$ алкіл-). Конденсація Сполуки A2 із Сполукою B1 (в якій R_1 являє собою H), яка має відповідну групу, що відходить, таку як галоген або мезилат, або тозилат, в стандартних з'єднуючих умовах (використовуючи суміш з'єднуючих агентів, таких як HOBt/EDC, HOBt/HBTU або ізобутиловий хлороформіат в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA) призводить до утворення Сполуки B2. Реакція Сполуки B2 із заміщеним аміном Сполука B3 в присутності відповідної основи, як наприклад LiHMDS, NaHMDS або LDA призводить до утворення Сполуки B4. Обробка Сполуки B4 водною хлороводневою кислотою призводить до гідролізу естеру, призводячи до одержання кінцевої сполуки Формули (I).

Схема В

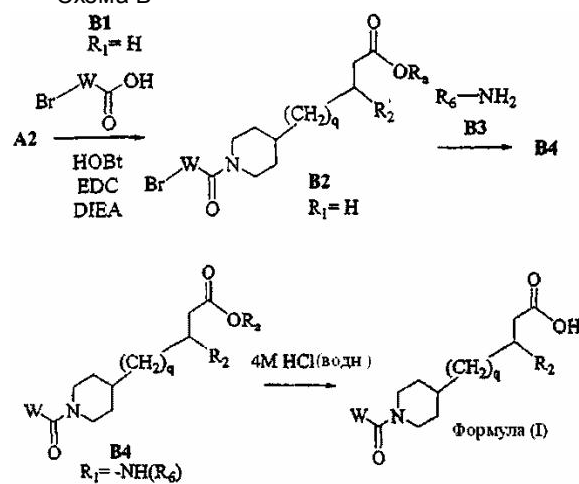


Схема С

Схема С описує альтернативний спосіб одержання, за допомогою якого може бути одержана Сполука A1. Карбонова кислота Сполука C1 була перетворена в амід Сполука C2, використовуючи N-метил-О-метилгідроксиламін в присутності відповідного агента активації, як наприклад HOBt, HBTU, NATU, ізобутиловий хлороформіат або їм подібні. Реакція аміду Сполука C2 з in situ підготовленими арил-літєвими іонами, реактивом Гріньяра або їм подібними призводить до утворення кетону Сполука C3. Кетон Сполука C3 був перетворений на суміш цис та транс ізомерів α,β -

ненасиченого естеру Сполука С5 реакцією з відповідними заміщеними фосфораном або фосфонатом Сполука С4 в присутності основи, такої як, LiHMDS, NaHMDS, LDA або їм подібної. Перетворення Сполуки С5 на Сполуку А1 досягається за умов гідрогенлізу (в якому використовується надлишковий тиск водню від приблизно 10фунт/дюйм² до приблизно 50фунт/дюйм²) в присутності відповідного каталізатору, такого як, 5 або 10% паладію на вугліці.

Схема С

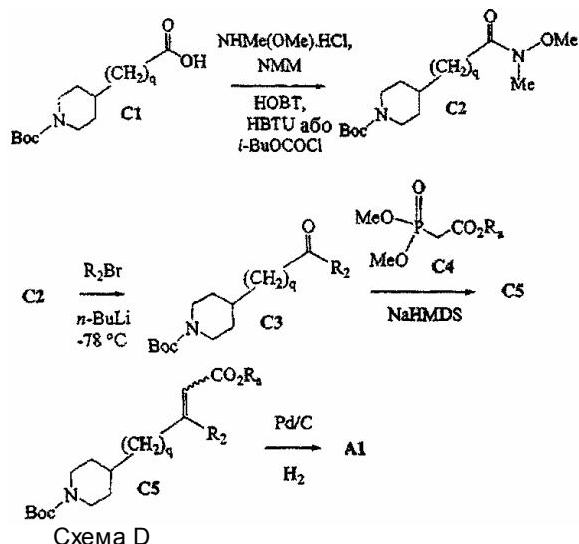


Схема D

Схема D описує альтернативний спосіб синтезу Сполуки А1, в якій (CH₂)_q являє собою (CH₂)₂₋₃. Реакція аміду Сполука С2 з відповідним з'єднуючим агентом, таким як літій алюмогідрид або йому подібний, призводить до одержання альдегіду Сполука D1. Конденсація in situ генерує ацетилінід Сполука D2 з альдегідом Сполука D1 при низькій температурі та призводить до одержання пропаргильового спирту Сполука D3. Алкін Сполука D3 був селективно відновлений до цис-олефіну Сполука D4 за умов гідрогенлізу, використовуючи каталізатор Ліндлара в піридині. Конденсація алілового спирту Сполука D4 з 3-хлоро-3-оксопропіонатом Сполука D5, заміщеним R_a, в присутності основи, такої як, TEA, ЭДЕА або їм подібна, призводить до одержання змішаного естеру Сполука D6. Обробка Сполуки D6 хлоротриметилсиланом в присутності відповідної основи, як наприклад гідрид натрію, гідрид калію, LDA або їм подібної, призводить до проміжної сполуки силіл кетен ацеталу, який перетворюють при нагріванні у відповідному розчиннику, такому як, THF або Et₂O, у змішаний естер Сполука D7. Декарбоксилювання естеру Сполука D7 до одержання Сполуки D8 було досягнуто при нагріванні Сполуки D7 під вакуумом. Перетворення подвійного зв'язку в Сполучі D8 було досягнуто за стандартних умов гідрогенізування, застосовуючи надлишковий тиск водню (від приблизно 10фунт/дюйм² до приблизно 50фунт/дюйм²) в

присутності відповідного каталізатору, такого як, 5 або 10% паладію на вугліці, що призводить до одержання кінцевої сполуки Сполуки А1, в якій (CH₂)_q являє собою (CH₂)₂₋₃.

Схема D

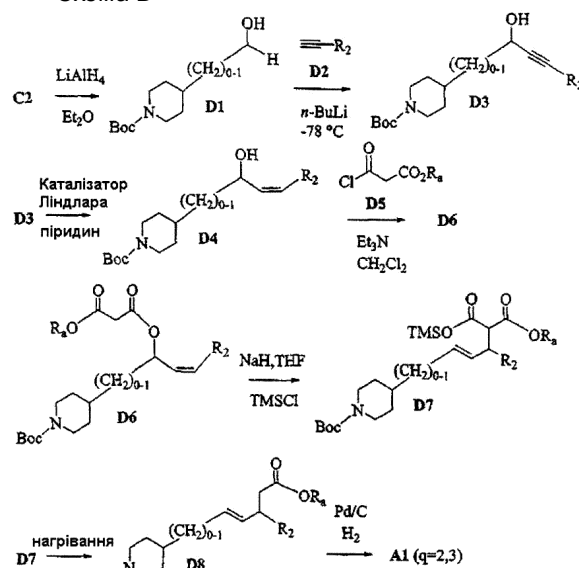


Схема E

Схема E описує альтернативний спосіб синтезу кінцевої сполуки Формули (I.2) (в якій R₂ для сполуки Формули (I) являє собою водень, R₁ та W було попередньо визначено). Конденсація альдегіду Сполука E1, використовуючи відповідний карбалкоксиметил трифенілфосфоран (реакція Виттіга) або триалкілфосфоацетат (реакція Горнера-Еммонса) призводить до одержання α,β-ненасиченого естеру Сполука E2. Обробка Сполуки E2 в кислотному середовищі (використовуючи кислоти, як наприклад суміш 1:1 TFA та DCM, 4N HCl в діоксані або їм подібні) призводить до видалення Вос-захисної групи, одержуючи заміщений піперидин Сполука E3. Сполучення піперидину Сполука E3 з карбоною кислотою Сполука A3 при стандартних умовах з'єднання (використовуючи суміш з'єднуючих агентів, як наприклад HOBT/EDC, HOBT/HBTU або ізобутиловий хлороформіат в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA) призводить до естеру Сполука E4. Гідроліз естеру Сполука E4 в кислотному або основному середовищі призводить до одержання α,β-ненасиченої кислоти Сполука E5. Перетворення подвійного зв'язку в Сполучі E5 було досягнуто за стандартних умов гідрогенізування, застосовуючи надлишковий тиск водню (від приблизно 10фунт/дюйм² до приблизно 50фунт/дюйм²) в присутності відповідного каталізатора, як наприклад 5 або 10% паладію на вугліці, що призводить до одержання кінцевої сполуки Формули (I.2).

Схема E

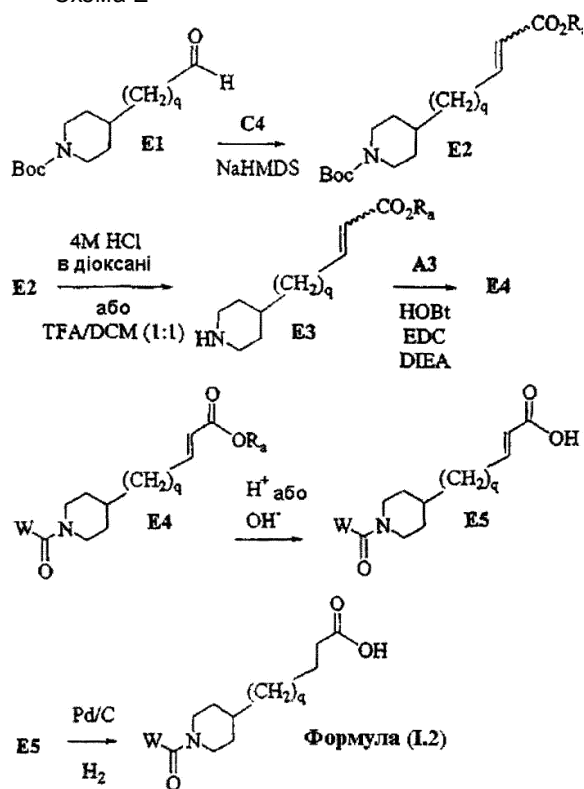


Схема F

Схема F описує альтернативний спосіб одержання кінцевої Сполуки A1. Рацемічна E/Z-суміш α,β -ненасиченого естеру Сполуки E2 була піддана реакції з R₂ заміщеною борною кислотою Сполуки F1 в присутності відповідного перехідного металічного каталізатору, як наприклад Родій або Індій, одержуючи Сполуку A1.

Схема F

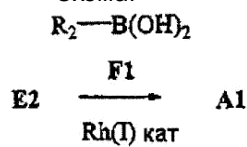


Схема G

Схема G описує альтернативний спосіб синтезу кінцевої Сполуки Формули (1.3) (в якій (CH₂)_q для Сполуки Формули (1) являє собою -(CH₂)₂₋₃-, R₁ було попередньо визначено та W являє собою -(CH₂)₀₋₄алкіл-). Вос-захисна група Сполуки D8 була видалена в кислотному середовищі (використовуючи кислоти, як наприклад суміш 1:1 TFA та DCM, 4N HCl в діоксані або їм подібні), одержуючи заміщений піперидин Сполука G1. Сполучення піперидину Сполука G1 з карбоною кислотою Сполука A3 при стандартних умовах з'єднання (використовуючи суміш з'єднуючих аге-

нтів, як наприклад HOBt/EDC, HOBt/HBTU або ізобутиловий хлороформат в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA) призводить до утворення естеру Сполука G2. Естер Сполука G2 був перетворений в Сполуку G3 під дією сильних кислот або основ у водному середовищі (в присутності сильної кислоти або основи, як наприклад концентрована HCl або NaOH). Подвійний зв'язок в Сполучі G3 було перетворено, використовуючи стандартні умови гідрогенізації, застосовуючи надлишковий тиск водню (від приблизно 10фунт/дюйм² до приблизно 50фунт/дюйм²) в присутності відповідного каталізатору, як наприклад 5 або 10% паладію на вуглечі, що призводить до одержання кінцевої Сполуки Формули (1.3).

Схема G

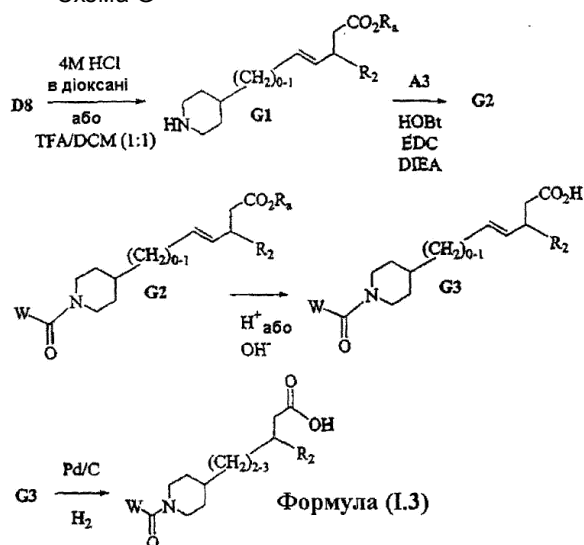


Схема H

Схема H описує спосіб синтезу кінцевої Сполуки Формули (1.3a) (в якій R₁ для Сполуки Формули (1.3) являє собою -NH(R₅), W являє собою -(CH₂)₀₋₄алкіл- та R₅ гетероарильний замісник перетворений в частково ненасичений гетероциклічний замісник) перетворенням подвійного зв'язку в Сполучі G3a (в якій R₁ в Сполучі G3 являє собою -NH(R₅)), використовуючи стандартні умови гідрогенізації, застосовуючи надлишковий тиск водню (від приблизно 10фунт/дюйм² до приблизно 50фунт/дюйм²) в присутності відповідного каталізатору, як наприклад 5 або 10% паладію на вуглечі, що супроводжується стандартним перетворенням R₅, одержуючи кінцеву Сполуку Формули (1.3a).

Схема Н

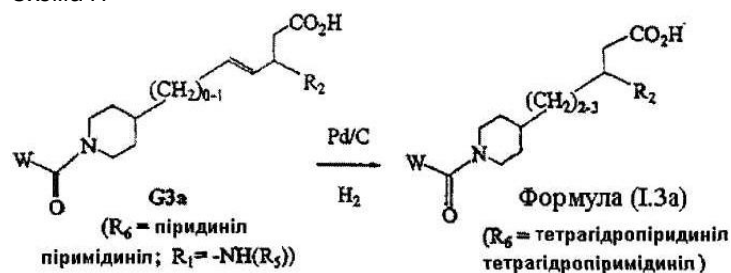


Схема І

Схема І описує альтернативний спосіб синтезу кінцевої Сполуки В4а (в якій $(\text{CH}_2)_q$ для Сполуки В4 не обмежений $-(\text{CH}_2)_{2-3}$, R_6 є таким, як було попередньо визначено, R_1 являє собою Н та W являє собою $-(\text{CH}_2)_{0-4}$ алкіл-). Конденсація Сполуки А2 за стандартних умов з'єднання (використовуючи суміші з'єднуючих агентів, як наприклад HOBT/EDC , HOBT/HBTU або ізобутиловий хлороформат в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA) із захищеною амінокислотою Сполука ІІ призводить до одержання кінцевої Сполуки В4а.

Схема І

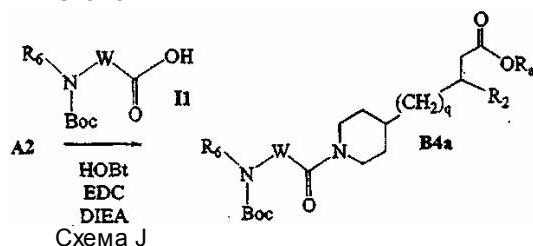


Схема J описує спосіб синтезу кінцевої Сполуки А1а (в якій R_2 в Сполучі А1 являє собою гетероарильний замісник, який був перетворений частково або повністю в ненасичений гетероциклічний замісник). Подвійний зв'язок в Сполучі С5а (в якій R_2 в Сполучі С5 являє собою ненасичений гетероарильний замісник) було перетворено стандартними умовами гідрогенізування, застосовуючи надлишковий тиск водню (від приблизно 10фунт/дюйм² до приблизно 50фунт/дюйм²) в присутності відповідного катализатора, як наприклад 5 або 10% паладію на вуг-

леці, що супроводжується стандартним перетворенням R_2 , одержуючи кінцеву Сполуку А1а. Сполука А1а може бути розділена на її індивідуальні оптичні ізомери за допомогою хіральної хроматографії в цій стадії. Крім того, Сполука А1а може бути алкілована на R_2 гетероатом, використовуючи відповідний агент алкілювання, як наприклад йодометан, та відповідну основу, як наприклад 2,6-ді-трет-бутилпіридин, одержуючи А1b.

Схема J

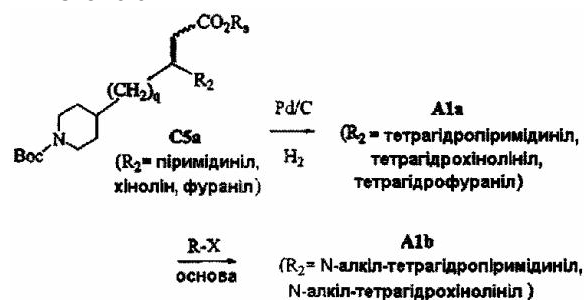


Схема К

Схема К описує спосіб одержання кінцевої сполуки Формули І4. Обробка сполуки Формули І відповідним спиртом в присутності з'єднуючого агенту, такого як, 1,3-дициклогексилкарбодіїмід, та агенту активації, як наприклад диметиламінопіридин або подібні, приводить до одержання кінцевої сполуки Формули (І4). Альтернативно, сполука Формули І може бути оброблена алкіл галідом в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA , щоб одержати кінцеву сполуку Формули І4.

Схема К

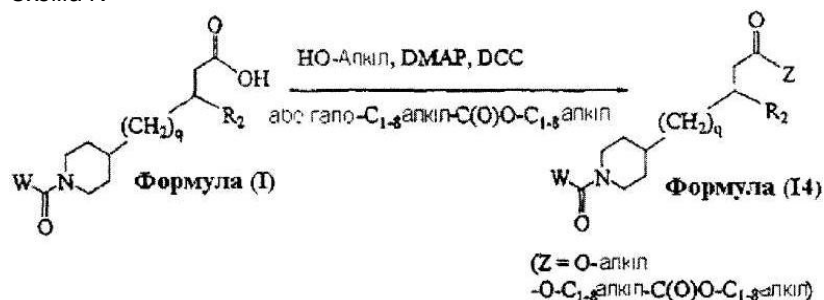


Схема L

Схема L описує спосіб синтезу кінцевої сполуки Формули А1b (в якій R_2 в Сполучі А1b являє собою гідроксирил, аміноарил або тіофені-

льний замісник, який був незахищений). Подвійний зв'язок в Сполучі С5b (в якій R_2 в Сполучі С5 являє собою О-захищений гідроксирил, ІУ-захищений анілін або 5-захищений тіоариль-

ний замісник) був перетворений стандартними умовами гідрогенізування, застосовуючи надлишковий тиск водню (від приблизно 10фунт/дюйм до приблизно 50фунт/дюйм) в присутності відповідного каталізатору, як наприклад 5 або 10% пала-

дію на вуглеці, що супроводжується видалення захисної групи, щоб одержати гідроксирильну або анілінову сполуку Alb. Альтернативно, захисну групу може бути видалено основним або кислотним гідролізом в наступній стадії.

Схема L

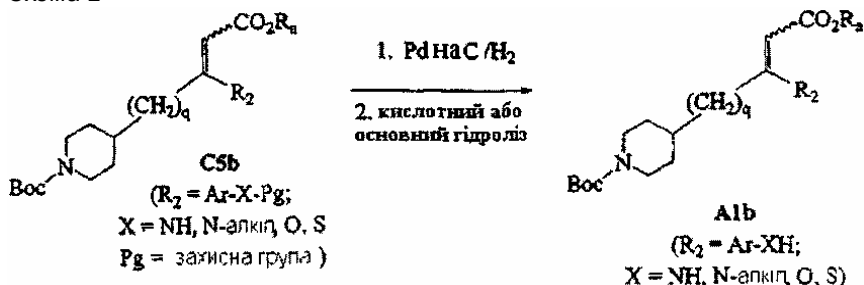


Схема M

Схема M описує спосіб одержання кінцевої сполуки Формули (15) (в якій R_1 та W є такими, як було попередньо визначено). Кетон Сполука C3 було перетворено на суміш цис та транс ізомерів α,β -ненасиченого нітрилу Сполука M2 реакцією з відповідно заміщеним фосфораном або фосфонатом Сполука M1 в присутності основи, як наприклад LiHMDS , NaHMDS , LDA або їм подібної. Перетворення Сполуки M2 в Сполуку M3 було досягнуто умовами гідрогенізу (в яких було використано надлишковий тиск водню приблизно 5фунт/дюйм²) в присутності відповідного каталізатору, як наприклад 5 або 10% паладію на вуглеці. Видалення Boc-захисної групи Сполуки M3 було досягнуто в кислотному середовищі (використовуючи кислоти, як наприклад суміш кислот TFA та DCM або неорганічну кислоту у відповідному розчиннику, такому як, діоксан), що призводить до одержання піперидину Сполука M4. Сполучення піперидину Сполука M4 з карбоною кислотою Сполука A3 при стандартних умовах з'єднання (використовуючи суміші з'єднуючих агентів, як наприклад HOBT/EDC , HOBT/HBTU або ізобутиловий хлороформат в присутності відповідної основи, як наприклад NMM або DIEA) дає нітрil Сполука M5. Гідроліз нітрилу Сполука M5 при кислотних умовах дає кінцеву сполуку Формули (15).

Схема M

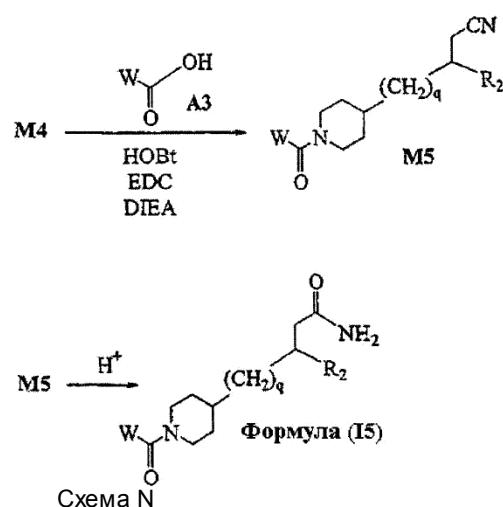
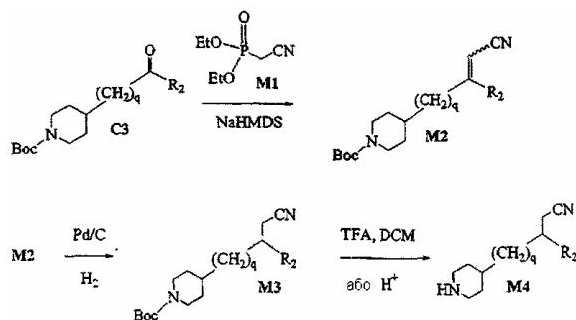
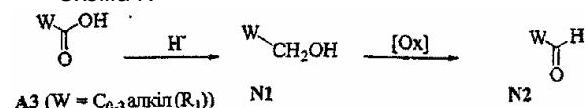
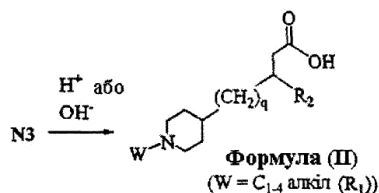
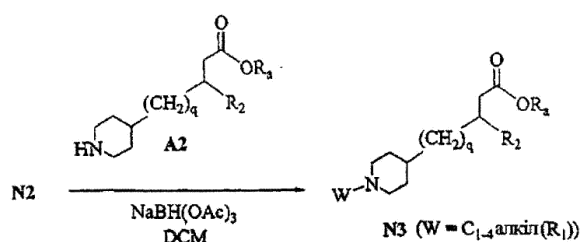


Схема N

Схема N описує спосіб синтезу кінцевої Формули (15) (в якій W являє собою C_{1-4} алкіл(R_1)). Карбонову кислоту Сполука A3 було перетворено в спирт Сполука N1, використовуючи відповідний агент перетворення, як наприклад літій алюмогідрид або подібний. Спирт Сполука N1 був перетворений в альдегід Сполука N2, використовуючи відповідний агент окислення, як наприклад хлорохромат піридину або подібний. Сполучення альдегіду Сполука N2 з піперидиновою Сполукою A2 при стандартних умовах спрощеного амінування, використовуючи з'єднуючий агент, як наприклад натрієвий триацетоксиборогідрид або подібний, дає естер Сполука N3. Гідроліз естеру Сполука N3 при кислотних або основних умовах дає кінцеву сполуку Формулу (15).

Схема N





Специфічні Методи Синтезу

Специфічні сполуки, які представлені в даному винаході, були одержані відповідно до наступних прикладів та послідовності реакцій; приклади та діаграми, що зображають послідовності реакцій, представлені за допомогою ілюстрації, щоб допомогти в розумінні винаходу, їх не потрібно аналізувати, тому що вони будь-яким чином не обмежують винахід, який сформульовано у формулі винаходу, яку наведено після опису. Дані сполуки можуть також бути використані як проміжні сполуки в подальших прикладах для одержання додаткових сполук за даним винаходом. Не було зроблено ніякої спроби оптимізувати виходи, отримані в будь-яких реакціях. Будь-якому кваліфікованому фахівцю в даній області техніки відомо, як збільшити такі виходи звичайними варіаціями часу реакцій, температур, розчинників та/або реагентів.

Реагенти є комерційно доступними. Мікроаналізи були виконані в Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, New Jersey і виражені у вагових відсотках кожного елементу на загальну молекулярну вагу. Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) для атомів водню були зняті у вказаних розчинниках з (TMS) як внутрішній стандарт на спектрометрі Bruker Avance (300МГц). Значення виражені в обернених мільйонних частках від TMS. Мас-спектри (MS) були одержані на спектрометрі Micromass Platform LC як (ESI) m/z (M+H⁺), використовуючи електророзсіювальну технологію. Stereoізомерні сполуки можуть бути охарактеризовані як рацемічні суміші або як розділені діастереомерами та енантіомерами, використовуючи рентгенографічну кристалографію та інші методи, які є відомими кваліфікованому фахівцю в даній області техніки. Якщо інше не вказується, матеріали, що використовуються в прикладах, були комерційно доступними або синтезовані стандартними методами, відомими кваліфікованому фахівцю в даній області техніки. Групи замісників, які змінюються в прикладах, є воднями, якщо не зазначено інше.

Приклад 1

1-[[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідиніл)аміно]феніл]ацетил]-4-піперидинпропанова кислота (Сполука 1)

Метил йодид (3,21мл, 51,6ммоль) додавали до розчину 3,4,5,6-тетрагідро-2-піримідинтіолу

Сполука 1a (6,00г, 51,6ммоль) в абсолютному етанолі (45мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин, концентрували та сушили in vacuo, одержуючи Сполуку 1b у вигляді безбарвної олії. MS (ES⁺) m/z 172 (M+41). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,89 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 3,61 (m, 4H), 9,56 (s, 1H).

Вос₂O (11,33г, 51,91ммоль) додавали до розчину Сполуки 1b (13,4г, 51,9ммоль) та TEA (7,23мл, 51,9ммоль) в DCM (70мл) при 0°C та суміш перемішували при rt протягом 2d. Органічний шар промивали водою (2×75мл), сушили (Na₂SO₄) та концентрували, одержуючи Сполуку 1c. MS (ES⁺) m/z 231 (M+H⁺).

Розчин Сполуки 1c (0,91г, 3,95ммоль) та 3-амінофенілоцтової кислоти Сполуки 1d (0,59г, 3,95ммоль) в DMA (5мл) нагрівали до 80-85°C протягом 4d. Суміш охолоджували до rt та розбавляли MeCN. Тверду фазу відфільтровували та промивали MeCN і Et₂O, потім сушили in vacuo. Додавали воду та pH був скоректований до pH 1-2 додаванням по краплинам концентрованої HCl. Одержаний розчин ліофілізували, одержуючи Сполуку 1e у вигляді легкого жовтого осаду. MS (ES⁺) m/z 234 (M+H⁺).

Вос₂O (19г, 87ммоль) та TEA (13мл, 96ммоль) додавали до розчину 4-піперидинметанолу Сполука 1f (10г, 87ммоль), DMAP (каталітична кількість), діоксану (90мл) та води (45мл) при 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при rt та розбавляли DCM (100мл). Органічний шар промивали насиченим NH₄Cl, сушили (Na₂SO₄) та концентрували, одержуючи Сполуку 1g. MS (ES⁺) m/z 216 (M+H⁺).

DMSO (4,28мл, 60,38ммоль) додавали протягом 15 хвилин до розчину оксаліл хлориду (2,63мл, 30,19ммоль) в DCM (110мл) при -78°C. Після перемішування при -78°C протягом 30 хвилин додавали по краплинам розчин Сполуки 1g (5,0г, 23,2ммоль) в DCM (10мл). Одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 2 годин. TEA (19,42мл, 139,3ммоль) додавали по краплинам та суміш нагрівали до rt і охолоджували зануренням у воду. Органічний шар відокремлювали, послідовно промивали насиченим NH₄Cl (75мл), водою (75мл), насиченим NaHCO₃ (75мл) та насиченим сольовим розчином (75мл), потім сушили (Na₂SO₄) та концентрували, одержуючи Сполуку 1h. MS (ES⁺) m/z 214 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,4 (с, 9H), 1,89 (m, 9H), 2,58 (m, 1H), 3,85 (m, 4H), 9,65 (с, 1H).

Розчин Сполуки 1h (2,29г, 10,7ммоль) в DCM (15мл) додавали по краплинам до розчину карбентоксиметилена трифенілфосфорану (4,11г, 10,7ммоль) в DCM (20мл) при 0°C. Одержаний розчин нагрівали до rt та перемішували протягом ночі. Суміш концентрували та осад очищали флеш хроматографією (силікагель, 15-30% етил ацетат/гексан), одержуючи Сполуку 1i. MS (ES⁺) m/z 284 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,2 (т, J=7Гц, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,69 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,11 (кв, J=7Гц, 2H), 5,86 (д, J=15Гц, 2H), 6,82 (дд, J=15,7Гц, 2H).

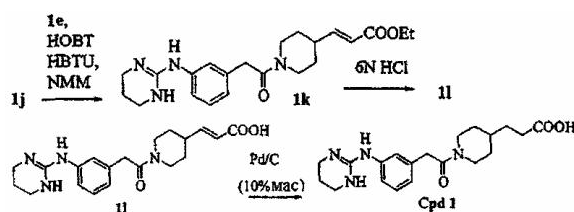
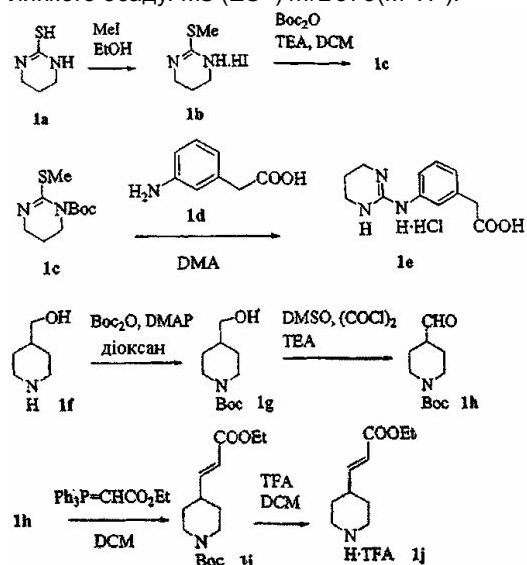
Суміш Сполуки 1i (1,6г, 5,6ммоль), TFA (10мл) та анізолу (1 краплина) в DCM (10мл) перемішу-

вали при rt протягом 1,5 годин. Сполук концентрували та сушили in vacuo, одержуючи Сполуку 1j у вигляді солі TFA. MS (ES+) m/z 184 ($M+H^+$).

NMM (0,22мл, 2,07ммоль), Сполуку 1e (0,29г, 1,04ммоль), NMM (0,114мл, 1,04ммоль), HOBT (0,07г, 0,51ммоль) та HBTU (0,46г, 1,24ммоль) додавали послідовно до розчину Сполуки 1j (0,308г, 1,04ммоль) в MeCN (20мл) та DMF (2мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, потім при rt протягом ночі, охолоджували зануренням у насичений NH_4Cl , концентрували та екстрагували з EtOAc. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), відфільтровували та концентрували in vacuo. Сирий продукт очищали флеш хроматографією (силікагель, 10% EtOH/1,5% NH_4OH /DCM) до 16% EtOH/1,5% NH_4OH /DCM), одержуючи Сполуку 1k у вигляді безбарвного осаду. MS (ES+) m/z 399 ($M+H^+$).

Сполуку 1k (0,27г) розчиняли в льодяній 6N HCl (20мл) при 0°C та перемішували при rt протягом 2d. Суміш концентрували та як азеотроп використовували MeCN (3×20мл). Одержану тверду фазу розтирали в порошок з Et_2O та DCM і очищали RP-HPLC (10-90% MeCN/вода, 0,1% TFA), одержуючи Сполуку 1l у вигляді солі TFA. MS (ES+) m/z 371 ($M+H^+$). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300МГц) δ 1,071 (м, 2H), 11,651 (м, 4H), 1,7 (м, 2H), 2,411 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,91 (м, 2H), 4,37 (м, 2H), 5,74 (д, $J=16$ Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 8, 15 (ушир, с, 1H), 9,76 (с, 1H). Анал. розрах. для $C_{20}H_{26}N_4O_3 \cdot 1,57CF_3COOH \cdot 0,38H_2O$: C, 49,96; H, 5,14; N, 10,08; F, 16,09; H_2O , 1,24. Знайдено: C, 49,62; H, 5,00; N, 9,97; F, 15,98; H_2O , 1,25.

10% Паладію на вуглєці (85мг) додавали до розчину Сполуки 1l (0,05г) в теплом EtOH (10мл) під аргоном та суміш гідрогенізували (40фунт/дюйм²) в апараті Парра. Суміш відфільтровували через целіт та концентрували при зниженому тиску, одержуючи Сполуку 1 у вигляді липкого осаду. MS (ES+) m/z 373 ($M+H^+$).



Приклад 2

1-[1-оксо-3-[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідиніл)аміно]феніл]пропіл]-4-піперидинпропанова кислота (Сполука 2)

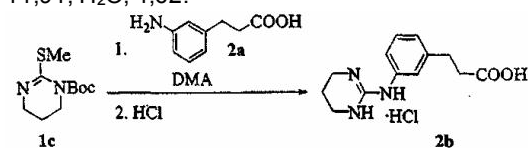
Сполуку 1с (0,84г, 3,65ммоль) додавали до розчину 3-(3-амінофеніл)пропіонової кислоти Сполука 2а (0,60г, 3,65ммоль) в DMA (5мл). Реакційну суміш перемішували при 80-85°C протягом 3d, охолоджували при rt, розбавляли MeCN (30мл) та відфільтровували. До фільтрату додавали воду і рН був скоректований до 1-2 додаванням по краплинам конц. HCl.

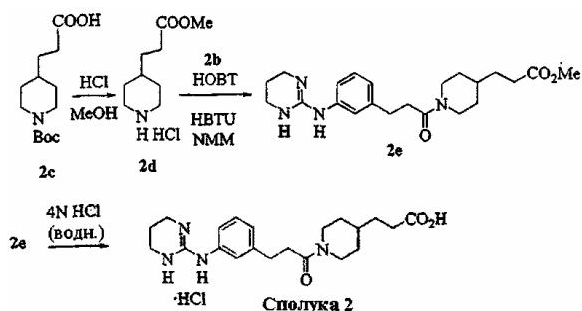
Одержаний розчин ліофілізували, одержуючи Сполуку 2b. MS (ES+) m/z 248 ($M+H^+$).

Розчин 4N HCl в діоксані (8мл) додавали по краплинам до розчину Сполуки 2с (1,0г, 3,9ммоль) в MeOH (20мл) при 0°C. Одержаний розчин перемішували протягом ночі при rt та концентрували, використовуючи, як азеотроп, MeCN (3×20мл). Осад розтирали в порошок в Et_2O та гексані, розчиняли у воді та ліофілізували, одержуючи Сполуку 2d у вигляді безбарвного осаду. MS (ES+) m/z 172 ($M+H^+$).

NMM (0,23мл, 2,11ммоль) додавали до розчину Сполуки 2d (0,20г, 0,70ммоль) в MeCN (25мл) і DMF (2мл). Сполуку 2b (0,15г, 0,70ммоль), NMM (0,15мл, 1,40ммоль), HOBT (0,05г, 0,35ммоль) та HBTU (0,32г, 0,84ммоль) потім додавали до реакційної суміші та перемішували протягом 1 години при 0°C, залишали на ніч при rt. Додавали насичений NH_4Cl та реакційну суміш концентрували та екстрагували в EtOAc (25мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), відфільтровували та концентрували in vacuo. Сиру суміш очищали RP-HPLC (10-90% MeCN/вода, 0,1% TFA), одержуючи Сполуку 2e. MS (ES+) m/z 401 ($M+H^+$).

Сполуку 2e (0,21г) розчиняли в 4N HCl (20мл) при 0°C та суміш перемішували протягом ночі при rt. Суміш концентрували, використовуючи, як азеотроп, MeCN (3×25мл) та розтирали в порошок в Et_2O , одержуючи Сполуку 2 у вигляді солі HCl. MS (ES+) m/z 387 ($M+H^+$). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300МГц) δ 0,93 (м, 4H), 1,46 (м, 4H), 1,67 (с, 1H), 1,88 (м, 2H), 2,25 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,82 (м, 4H), 3,39 (м, 2H), 3,82 (д, $J=13$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=13$ Гц, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,39 (м, 1H), 7,97 (ушир, с, 1H), 9,45 (ушир, с, 1H). Анал. розрах. для $C_{21}H_{30}N_4O_3 \cdot 1,85 HCl \cdot 1,15 H_2O$: C, 53,14; H, 7,26; N, 11,82; H_2O , 4,37. Знайдено: C, 53,19; H, 7,14; N, 11,91; H_2O , 4,62.





Приклад 3

3-[1-[[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-5-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]феніл]ацетил]-4-піперидиніл]-3-хінолінпропанова кислота

(Сполука 3)

N,O-Диметилгідроксиламін гідрохлорид (98%, 2,55г, 26,17ммоль), NMM (14,39мл, 130,3ммоль), HOBT (1,47г, 10,90ммоль) та HBTU (9,83г, 26,16ммоль) додавали до розчину Сполуки 3а (5,00г, 21,80ммоль) в MeCN (75мл). Суміш перемішували протягом 1 години при 0°C та протягом ночі при rt, охолоджували зануренням у насичений NH₄Cl та екстрагували в EtOAc (3×75мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄), відфільтровували та концентрували in vacuo. Сиру сполуку очищали хроматографією (силікагель, 30-60% етилацетат/гексан з декількома краплями TEA), одержуючи Сполуку 3б у вигляді рідини. MS (ES⁺) m/z 273 (M+H⁺).

n-BuLi (2,5М в гексані, 7,34мл, 18,35ммоль) додавали по краплинам до розчину 3-бромохіноліну (3,81г, 18,35ммоль) в безводному Et₂O (65мл), що перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин та розчин Сполуки 3б (1,0г, 3,67ммоль) в Et₂O (20мл) додавали по краплинам протягом 10 хвилин. Одержану суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C та дозволяли нагрітись до rt. Після перемішування протягом 2 годин при rt суміш охолоджували зануренням у насичений розчин NH₄Cl і розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), відфільтровували та концентрували in vacuo. Осад, очищали за допомогою хроматографії (силікагель, 15-25% етилацетат/гексан), одержуючи Сполуку 3с у вигляді рідини. MS (ES⁺) m/z 341 (M+H⁺).

Розчин NaHMDS (1М, 3,17мл, 3,17ммоль) в THF додавали протягом 15 хвилин до розчину триметилфосфоноацетату (0,51мл, 3,17ммоль) в THF (15мл), що перемішували при 0°C під аргоном. Потім одержану суміш перемішували протягом 20 хвилин, додавали розчин Сполуки 3с (0,27г, 0,79ммоль) в THF (3мл) протягом 15 хвилин. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2,5 годин, охолоджували при rt, розбавляли Et₂O (30мл) та промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2×25мл) та сольовим розчином (2×25мл). Водний шар екстрагували Et₂O та об'єднували з органічним шаром, який сушили (Na₂SO₄) та концентрували in vacuo. Залишок очищали флеш колоночною хроматографією (силікагель, 10-30% етилацетат/гексан), одержуючи

Сполуку 3д у вигляді суміші Е- та Z-ізомерів. MS (ES⁺) m/z 397 (M+H⁺).

Суміш Е- та Z-ізомерів Сполуки 3д (0,25г, 0,63ммоль) і 10% Pd/C (0,12г) в MeOH (15мл) струшували протягом ночі під тиском водню (5фунт/дюйм²) в апараті Парра. Суміш відфільтровували через целіт та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали флеш хроматографією (70% етилацетат в гексані), одержуючи Сполуку 3е у вигляді маслянистої речовини. MS (ES⁺) m/z 399 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,38 (м, 4Н), 1,41 (с, 9Н), 1,80 (м, 1Н), 2,53 (м, 2Н), 3,18 (м, 2Н), 3,51 (с, 3Н), 3,71 (м, 1Н), 4,13 (м, 2Н), 7,54 (т, J=8Гц, 1Н), 7,69 (т, J=8Гц, 1Н), 7,80 (д, J=8Гц, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 8,09 (д, J=8Гц, 1Н), 8,75 (с, 1Н).

Сполуку 3е (0,11г) розчиняли в діоксані (3мл), додавали одну краплю анізолу та додавали по краплинам 4N HCl в діоксані (3мл). Суміш перемішували при rt протягом 2 годин та концентрували, використовуючи MeCN як азеотроп. Одержаний осад розтирали в порошок в Et₂O та гексані і сушили, одержуючи Сполуку 3ф у вигляді липкого осаду. MS (ES⁺) m/z 299 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,34 (м, 4Н), 1,94 (м, 1Н), 2,67 (м, 2Н), 3,01 (м, 2Н), 3,24 (м, 2Н), 3,43 (с, 3Н), 3,68 (м, 1Н), 7,79 (т, J=8Гц, 1Н), 7,94 (т, J=8Гц, 1Н), 8,13 (д, J=8Гц, 1Н), 8,23 (д, J=8Гц, 1Н), 8,48 (м, 1Н), 8,70 (м, 1Н). Анал. розрах. для C₁₈H₂₂N₂O₂·2,2 TFA·0,4 H₂O; C, 48,36; H, 4,53; N, 5,04; F, 22,54. Знайдено: C, 48,24; H, 4,42; N, 4,99; F, 22,56.

1,3-діаміно-2-гідроксипропан Сполука 3і (10,0г, 111ммоль) розчиняли в етанолі (30мл) та деіонізованій воді (30мл). Дисульфід вуглецю (6,67мл, 110,95ммоль) додавали по краплинам через додаткову воронку протягом 35 хвилин, поки підтримували температуру в діапазоні 25-33°C, одержуючи молочно-білу суміш. Одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин, одержуючи жовтий розчин. Після охолодження суміші в льодяній воді концентровану HCl (7мл) додавали по краплинам, поки підтримувалась температура суміші в діапазоні 25-26°C. Потім температуру суміші піднімали до 79°C. Після перемішування протягом 21 години, суміш охолоджували до 2°C та відфільтровували під вакуумом. Білий осад збирали, тричі промивали сумішшю холодного етанолу та води 1:1 та сушили in vacuo при 40°C, одержуючи Сполуку 3j. MS (ES⁺) m/z 174 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 2,96 (д, J=15Гц, 2Н), 3,15 (д, J=13Гц, 2Н), 3,33 (м, 1Н), 3,89 (м, 1Н).

Метилйодид (2,9мл, 46ммоль) додавали до розчину Сполуки 3j (6,1г, 46ммоль) в абсолютноному етанолі (35мл), який перемішували, та суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години та охолоджували до rt. Після концентрації залишок розтирали в порошок в Et₂O та сушили in vacuo, одержуючи Сполуку 3к у вигляді білого осаду. MS (ES⁺) m/z 188 (M+MeCN). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 2,59 (с, 3Н), 3,23 (д, J=13Гц, 2Н), 3,43 (д, J=13Гц, 2Н), 4,16 (м, 1Н).

TEA (6,91мл, 49,61ммоль) додавали до розчину Сполуки 3к (13,06г, 49,61ммоль) в DCM

Використовуючи методику Прикладу 4 і відповідні реагенти та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
14	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинпропанова кислота	466
15	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидинпропанова кислота	480
16	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)ацетил]-4-піперидинпропанова кислота	452
17	6-метокси- β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-3-піперидинпропанова кислота	467
82	3-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)-3-[1-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидиніл-пропанова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.	

Приклад 5

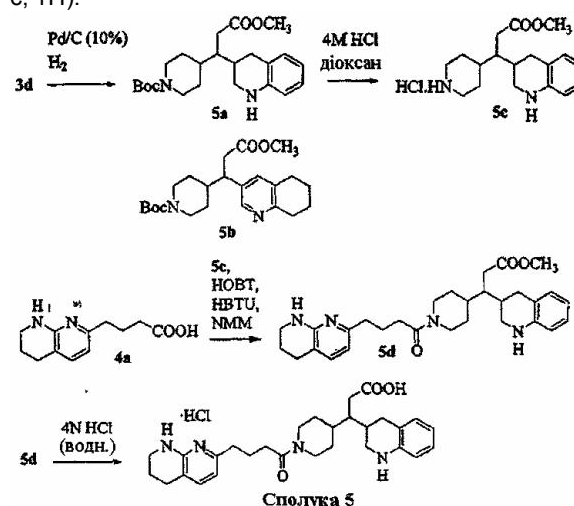
1,2,3,4-тетрагідро- β -[1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидиніл]-3-хінолінпропанова кислота (Сполука 5) Сполуку 3d (0,49г) вводили у взаємодію з 10% Pd/C (0,6г) в метанолі (40мл) і воді (1,5мл) та гідрогенізували при 50фунт/дюйм H₂ протягом 3д. Після відфільтрування каталізатора згущену речовину очищали флеш хроматографією (градієнт 20-30% етилацетату в гептані з декількома краплями триетиламіну), одержуючи Сполуку 5a (0,23г, 47%) та Сполуку 5b (0,16г, 32%). Сполука 5a: MS (ES⁺) m/z 403 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,2-1,7 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 1,9-2,4 (м, 4H), 2,5-3,1 (м, 5H), 3,27 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,84 (м, 1H), 4,13 (м, 2H), 6,48 (д, J=8Гц, 1H), 6,61-6,69 (м, 1H), 6,92-6,99; (м, 2H), Сполука 5b: MS (ES⁺) m/z 403,5 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 0,8-1,3 (м, 4H), 1,35 (с, 9H), 1,6-1,8 (м, 4H), 2,6-2,8 (м, 10H), 3,45 (с, 3H), 3,8-4,0 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 8,08 (м, 1H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3e в Сполуку 3f, Сполуку 5a перетворювали, одержуючи Сполуку 5c у вигляді твердого осаду. MS (ES⁺) m/z 303 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,61 (м, 4H), 1,82 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,44 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 3,25 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,78 (м, 3H), 7,16 (м, 2H), 8,76 (м, 2H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 2 для перетворення Сполуки 2d в Сполуку 2e, Сполуку 4a вводили в реакцію зі Сполукою 5c та очищали RP-HPLC (10-70% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA), одержуючи Сполуку 5d. MS (ES⁺) m/z 505 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,11 (м, 4H), 1,56

(м, 1H), 1,79 (м, 6H), 3,32 (м, 4H), 2,00 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 5,16 (м, 2H), 3,5 (м, 2H), 3,62 (с, 3H), 3,82 (м, 2H), 4,43 (м, 2H), 6,58 (м, 3H), 7,63 (д, J=7Гц, 1H), 7,93 (м, 2H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 2 для перетворення Сполуки 2e в Сполуку 2, Сполуку 5d перетворювали, одержуючи Сполуку 5 у вигляді солі HCl. MS (ES⁺) m/z 491 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,13 (м, 4H), 1,54 (м, 2H), 1,77(м, 4H), 2,21 (м, 4H), 2,37 (м, 1H), 2,64 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,96 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,45 (с, 2H), 3,84 (м, 2H), 4,45 (м, 2H), 6,54 (м, 3H), 6,98 (м, 2H), 7,61 (д, J=8Гц, 1H), 8,01 (ушир, с, 1H).



Використовуючи методику Прикладу 5 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
18	1,4,5,6-тетрагідро-2-метил- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-5-піримідинопропанова кислота	456
19	1,2,3,4-тетрагідро- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-хінолінпропанова кислота	491
57	5,6,7,8-тетрагідро- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-хінолінпропанова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.	491

Приклад 6

β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-2-піримідиніл)аміно]бензоіл]-4-піперидиніл]етилу]-3-піридинпропанова кислота (Сполука 6) Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3a в Сполуку 3b, N-Вос-

піперидин-4-пропіонову кислоту Сполуку 2c перетворювали в Сполуку 6a (безбарвна рідина; очищали флеш хроматографією (на силікагелі, елюючи 30-50% етилацетат/гексан з декількома краплями TEA). MS (ES⁺) m/z 301 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,14 (м, 4H), 1,45 (с,

9H), 1,62 (м, 1H), 1,68 (м, 2H), 2,44 (т, J=7,5Гц, 2H), 2,63 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,68 (с, 3H), 4,08 (м, 2H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3b в Сполуку 3c, Сполуку 6a перетворювали в Сполуку 6b (очищали флеш хроматографією на силікагелі, елюючи 30-50% етилацетат/гексан з декількома краплями TEA). MS (ES+) m/z 319 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3c в Сполуку 3d, Сполуку 6b перетворювали в Сполуку 6c (очищали флеш хроматографією на силікагелі, елюючи 30-50% етилацетат/гексан з декількома краплями TEA). MS (ES+) m/z 375 (M+H⁺).

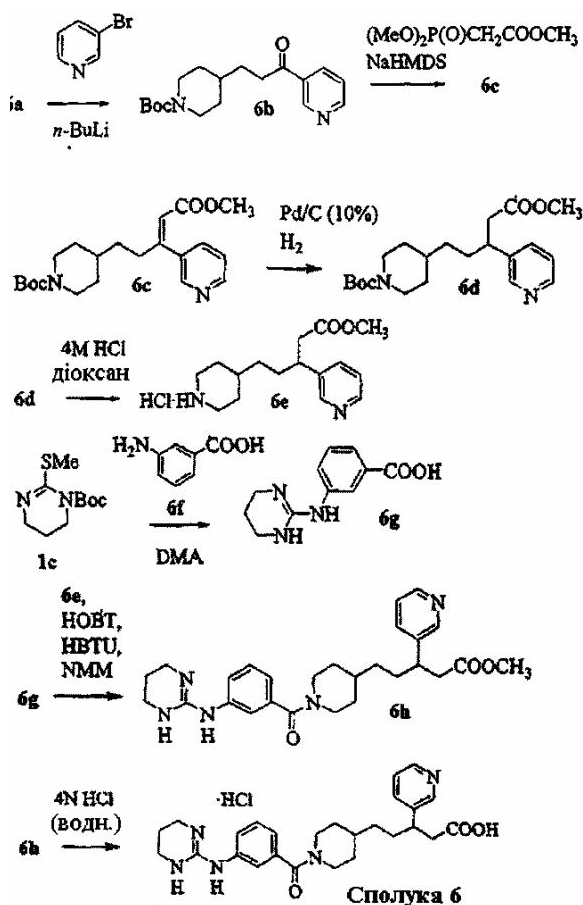
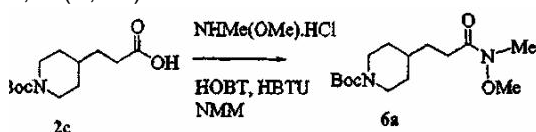
Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3d в Сполуку 3e, Сполуку 6c перетворювали в Сполуку 6d (очищали флеш хроматографією на силікагелі, елюючи 15-35% етилацетат/гексан з декількома краплями TEA). MS (ES+) m/z 377 (M+H⁺). ¹H ЯМР (OMSO-d₆, 300МГц) δ 0,91 (м, 4H), 1,12 (м, 2H), 1,29 (м, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,53 (м, 3H), 2,63 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,48 (м, 1H), 3,88 (м, 2H), 7,34 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 8,43 (м, 2H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3e в Сполуку 3f, Сполуку 6d перетворювали в Сполуку 6e (білий осад). MS (ES+) m/z 277 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 0,91 (м, 2H), 1,19 (м, 4H), 1,44 (м, 1H), 1,71 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 7,51 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,53 (м, 2H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Сполуки 1c в Сполуку 1e, Сполуку 1c вводили в реакцію з 3-амінобензойною кислотою Сполука 6f, одержуючи Сполуку 6g у вигляді білого аморфного осаду. MS (ES+) m/z 220 (M+H⁺). ¹H ЯМР (OMSO-d₆, 300МГц) δ 4,13 (м, 2H), 5,42 (т, J=5Гц, 4H), 6,81 (м, 4H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 1 для перетворення Сполуки 1j в Сполуку 1k, Сполуку 6g вводили в реакцію зі Сполукою 6e, одержуючи Сполуку 6h (очищали за допомогою RP-HPLC: 5-50% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA). MS (ES+) m/z 478 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 2 для перетворення Сполуки 2e в Сполуку 2, Сполуку 6h перетворювали в Сполуку 6 (очищали за допомогою RP-HPLC: 5-50% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA). MS (ES+) m/z 464 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,11 (м, 2H), 1,19 (м, 2H), 1,49 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,72 (м, 4H), 2,72 (м, 4H), 3,15 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 4,38 (м, 2H), 7,12-7,51 (м, 4H), 7,73 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,65 (м, 2H).



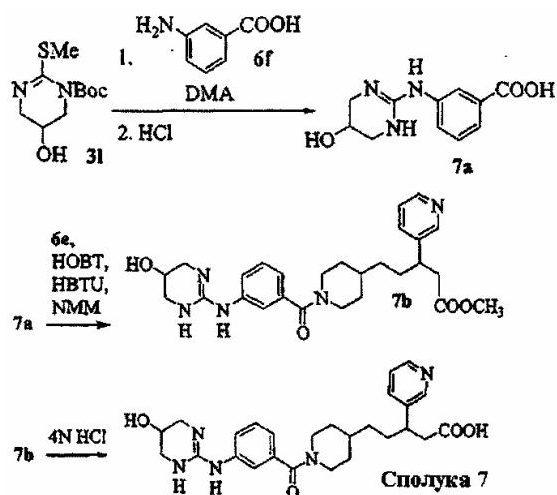
Приклад 7

β-[2-[1-[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-5-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензоїл]-4-піперидиніл]етил]-3-піридинпропанова кислота (Сполука 7)

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3l в Сполуку 3m, Сполуку 3l вводили в реакцію з 3-амінобензойною кислотою Сполука 6f, одержуючи Сполуку 7a у вигляді білого аморфного осаду. MS (ES+) m/z 235 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 3,18 (д, J=12Гц, 2H), 3,35 (д, J=12Гц, 2H), 4,09 (м, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,84 (м, 2H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3m в Сполуку 3n, Сполуку 7a вводили в реакцію з Сполукою 6e, одержуючи Сполуку 7b (білий осад; очищали RP-HPLC: 2-30% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA). MS (ES+) m/z 494 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3n в Сполуку 3, Сполуку 7b перетворювали, одержуючи Сполуку 7 у вигляді білого осаду. MS (ES+) m/z 480 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,03 (м, 2H), 2,22 (м, 4H), 1,49 (м, 1H), 1,66 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 3,18 (м, 4H), 3,34 (м, 1H), 4,13 (с, 1H), 7,12-8,78 (м, 8H), 9,91 (с, 1H).



Приклад 8

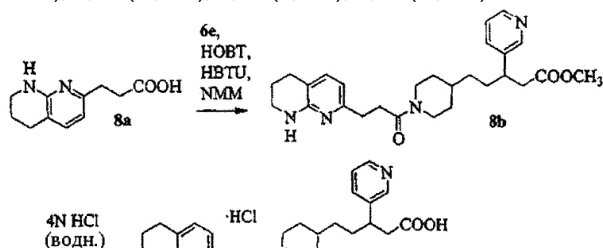
β -[2-[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]етил]-3-пиридинпропанова кислота (Сполука 8)

Кислота Сполука 8 була отримана з відповідного етилового естеру, як описано в [WO 99/31061], синтез якого був описаний в [WO 00/72801].

Використовуючи методику, описану в Прикладі 5 для перетворення Сполуки 4а в Сполуку 5с, Сполуку 8а вводили в реакцію з Сполукою 6е, одержуючи Сполуку 8b (очищали RP-HPLC: 10-

90% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA). MS (ES+) m/z 465 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 5 для перетворення Сполуки 5с в Сполуку 5, Сполуку 8b перетворювали, одержуючи Сполуку 8 у вигляді солі HCl. MS (ES+) m/z 45,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,03 (м, 2H), 1,19 (м, 2H), 1,49 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,72 (м, 4H), 2,72 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 3,18 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 8,21 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,65 (м, 2H).



Використовуючи методику Прикладу 8 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
20	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинпентанова кислота	494
21	6-метокси- β -[2-[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]етил]-3-пиридинпропанова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.	481

Приклад 9

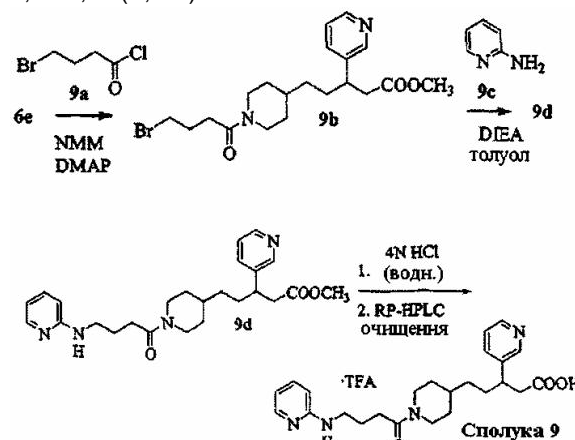
β -[2-[1-[1-оксо-4-(2-піридиніламіно)бутил]-4-піперидиніл]етил]-3-пиридинпропанова кислота (Сполука 9)

Суміш Сполуки 6е (0,14г, 0,44ммоль) в DCM (10мл) та NMM (0,09мл, 0,89ммоль) перемішували протягом 0,5 годин при rt, потім охолоджували у льодяній бані. Додавали 4-бромбутирилхлорид Сполука 9а (0,06мл, 0,58ммоль) і NMM (0,09мл, 0,89ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при 0°C та протягом ночі при rt. Реакційну суміш промивали насиченим розчином NH₄Cl (5мл), водою (5мл) та 1N HCl (3×10мл). Органічний шар сушили (Na₂SO₄) та концентрували in vacuo, одержуючи Сполуку 9b у вигляді в'язкої маслянистої речовини. MS (ES+) m/z 345 (M-Br).

DIEA (0,73мл, 4,23ммоль) додавали до розчину Сполуки 9b (0,60г, 1,41ммоль) та 2-амінопіридину Сполука 9с (0,39г, 4,23ммоль) в толуолі (10мл), що перемішували. Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі та концентрували in vacuo. Залишок очищали RP-HPLC (2-30% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA), одержуючи Сполуку 9d у вигляді маслянистої речовини. MS (ES+) m/z 439 (M+H₄).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 6 для перетворення Сполуки 6h в Сполуку

6, Сполуку 9d перетворювали в Сполуку 9 (очищали RP-HPLC: 2-30% ацетонітрил/вода, 0,1% TFA). MS (ES+) m/z 425 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,01 (м, 2H), 1,11 (м, 4H), 1,36 (м, 1H), 1,69 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 4,26 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 7,31-8,72 (м, 8H).



Використовуючи методику Прикладу 9 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
22	β -[2-[1-[1-оксо-4-(2-піридиніламіно)бутил]-4-піперидиніл]етил]-3-хінолінпропанова кислота	475
23	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-4-(2-піридиніламіно)бутил]-4-піперидинпропанова кислота	468
24	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-4-(2-піридиніламіно)бутил]-4-піперидинпропанова кислота	440
25	6-метокси- β -[2-[1-[1-оксо-4-(2-піридиніламіно)бутил]-4-піперидиніл]етил]-3-піридинпропанова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.	455

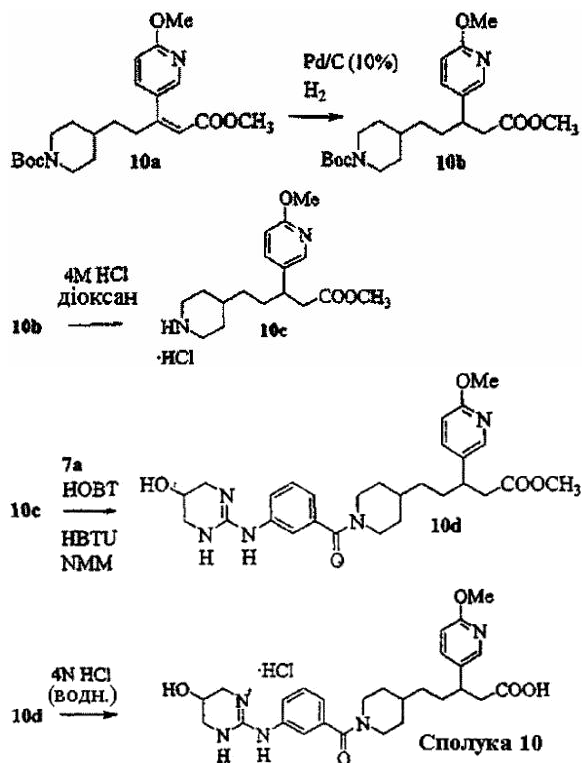
Приклад 10

6-метокси- β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-5-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензоіл]-4-піперидиніл]етил]-3-піридинпропанова кислота (Сполука 10)

Використовуючи методику, описану в Прикладі 6 для перетворення Сполуки 6с в Сполуку 6d, Сполуку 10а перетворювали в Сполуку 10b (безбарвна рідина; очищали флеш хроматографією на силікагелі, 10-15% етилацетат/гексан з декількома краплями ТЕА). MS (ES⁺) m/z 407 (M+H⁺) у вигляді рацемічної суміші, яку енантіомерно розділяли, використовуючи хіральну OJ колонку, елюючи гексан/етанолом (75:25). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,04 (м, 4H), 1,19 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,61 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 2,66 (м, 4H), 3,02 (м, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,01 (м, 1H), 6,81 (д, J=7Гц, 1H), 7,38 (д, J=7Гц, 1H), 8,05 (с, 1H).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 6 для перетворення Сполуки 6d в Сполуку 6е, Сполуку 10b перетворювали, одержуючи Сполуку 10с у вигляді солі HCl. MS (ES⁺) m/z 307 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 0,98 (м, 2H), 1,18 (м, 1H), 1,53 (м, 4H), 1,81 (м, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,81 (м, 4H), 3,22 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 6,76 (д, J=9Гц, 1H), 7,63 (м, 1H), 8,04 (м, 1H). Анал. розрах. для C₁₇H₂₆N₂O₃·1,63 CF₃COOH ·0,2 H₂O: C, 49,08; H, 5,70; N, 5,65; H₂O, 0,73. Знайдено: C, 49,10; H, 5,66; N, 5,65; H₂O, 0,93.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 7 для перетворення Сполуки 7 в Сполуку 7b, Сполуку 7а вводили в реакцію зі Сполукою 10с, одержуючи Сполуку 10d. Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3п в Сполуку 3, Сполуку 10d перетворювали, одержуючи Сполуку 10 у вигляді солі HCl (очищали RP-HPLC: 5-50% ацетонітрil/вода, 0,1% TFA). MS (ES⁺) m/z 510 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 0,99 (м, 2H), 1,14 (м, 1H), 1,53 (м, 6H), 1,67 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 3,15 (д, J=11Гц, 2H), 3,33 (д, J=12Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,86 (м, 2H), 4,09 (м, 1H), 6,75 (д, J=9Гц, 1H), 7,12-7,29 (м, 4H), 7,63 (м, 1H), 8,03 (м, 1H).



Приклад 11

Використовуючи методику, описані в Прикладах 6 та 8 для одержання Сполуки 8, енантіомери Сполуки 21 були одержані із енантіомерів 10b.

Два хіральні чистих похідних 10b-1 (ізомер 1: більш швидко елюований) та 10b-2 (ізомер 2: більш повільно елюований) були отримані хіральною HPLC хроматографією (стаціонарна фаза: 500г Хіральний OJ; елюент: гексан/етанол 75/25; довжина хвилі: 220nm). Сполуки 10b-1 та 10b-2 індивідуально перетворювали в 21а та 21b, відповідно тими ж методами, що використовуються для перетворення 6d в 8 в Прикладах 6 та 8.

Використовуючи методику Прикладу 11 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
28a	6-метокси- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-піридинпропанова кислота	467
28b	6-метокси- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-піридинпропанова кислота	467

Приклад 12

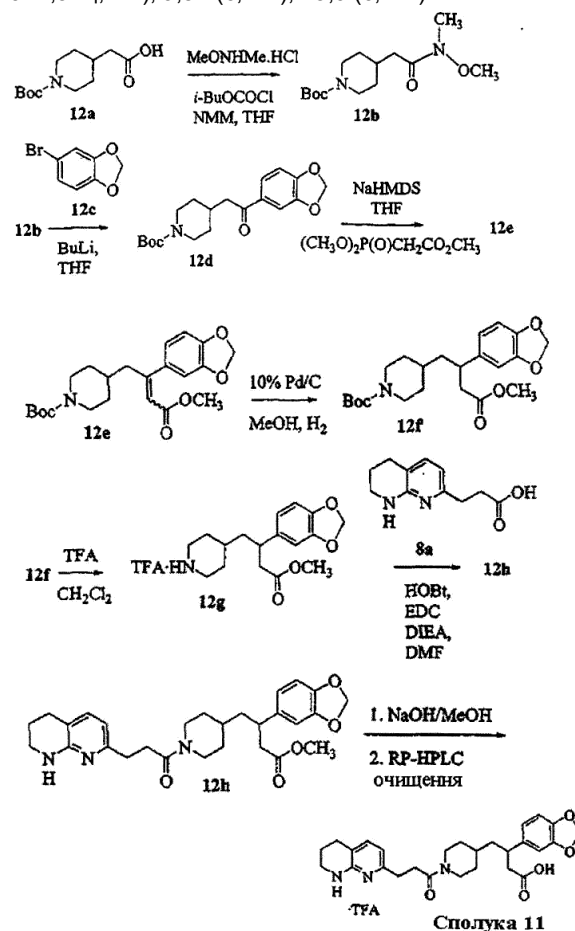
β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)]-пропіл-4-піперидинбутанова кислота (Сполука 11)

До розчину Сполуки 12а (5г, 20,55ммоль) та NMM (4,96мл, 45,11ммоль) в безводному THF (50мл) при -20°C під азотом додавали за допомогою шприца ізобутиловий хлороформіат (2,67мл, 20,58ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин та в одну порцію додавали N,O-диметилгідроксиамін (2г, 20,5ммоль). Суміш повільно нагрівали до rt та перемішували протягом 2д. Після концентрації *in vacuo*, залишок був поділений між EtOAc та 1N HCl. Органічну фазу відокремлювали, промивали H_2O та насичували NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4) та концентрували *in vacuo*, одержуючи Сполуку 12b у вигляді маслянистої речовини. Сполуку 12b використовували в наступній реакції без подальшого очищення. Бутиллітій (2,5М в гексані, 4,19мл, 10,48ммоль) додавали по краплинам до розчину 4-бромо-1,2-(метилendioху)бензолу Сполука 12c (1,26мл, 10,48ммоль) в THF (40мл) при -78°C . Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин та додавали по краплинам розчин Сполуки 12b (2г, 6,98ммоль) в THF (10мл). Після чого, суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, охолоджувальну баню видаляли. Суміш перемішували додаткових 2 години при rt та охолоджували зануренням в насичений розчин NH_4Cl . Органічну фазу відокремлювали, промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 12d у вигляді маслянистої речовини.

Гексаметилдисилазид натрію (1,0М в THF, 2,07мл, 2,07ммоль) додавали по краплинам до розчину триметилфосфоацетату (0,33мл, 2,07ммоль) в THF (10мл) при 0°C . Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин та додавали по краплинам розчин Сполуки 12d (0,18г, 0,52ммоль) в THF (5мл). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин, потім перемішували при rt протягом додаткових 24 годин, охолоджували, розбавляли Et_2O (30мл) та промивали конц. NaHCO_3 та сольовим розчином. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 12e. Розчин Сполуки 12e (0,5г, 1,24ммоль) в MeOH (20мл) гідрогенізували в 40фунт/дюйм² H_2 в присутності 10% паладію на вуглєці (0,2г) протягом 16 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат концентрували *in vacuo*, одержуючи Сполуку 12f у вигляді маслянистої речовини. Сполуку 12f використовували в наступній реакції без подальшого очищення. TFA (5мл) додавали до розчину Сполуки 12f (0,37г, 0,91ммоль) в DCM (20мл). Суміш перемішували при rt протягом 30 хвилин, концентрували *in vacuo* та залишок очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 12g, у вигляді маслянистої речовини.

До розчину Сполуки 8a (0,28г, 1,15ммоль) в DMF (40мл) додавали під Аргоном при rt 1-HOBT

(0,135г, 1,0ммоль), EDC (0,192г, 1,0ммоль) та DIEA (0,35мл, 2ммоль). Суміш перемішували при rt протягом 45 хвилин. Розчин Сполуки 12g (0,28г, 0,067ммоль) та DIEA (0,35мл, 2ммоль) в DMF (10мл) додавали до суміші, що містить Сполуку 8a. Одержаний розчин перемішували протягом ночі при rt . Додавали воду (2мл) з подальшим додаванням DCM (20мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Одержану неочищену Сполуку 12h використовували в наступній реакції. Неочищену Сполуку 12h розчиняли в MeOH (20мл) та додавали 3N водний NaOH (6мл). Суміш перемішували при rt протягом 5 годин та нейтралізували 2N HCl. Після чого випарювали розчинник, залишок очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 11, MS (ES+) m/z 480 ($\text{M}+\text{H}^+$). ¹H-ЯМР Сполуки 11: ¹H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 300МГц) δ 1,09 (м, 2H), 1,30 (м, 1H), 1,4-1,7 (м, 3H), 1,86 (м, 1H), 1,94 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 2,58 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 2H), 2,7-3,1 (м, 7H), 3,15 (м, 1H), 3,51 (ушир, с, 2H), 3,99 (дд, $J=5,3\text{Гц}$, 14,3Гц, 2H), 4,49 (дд, $J=5,3\text{Гц}$, 14,3Гц, 2H), 5,97 (с, 2H), 6,45 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 6,66 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 6,69, (с, 1H), 6,75 (д, $J=7,8\text{Гц}$, 1H), 7,33 (д, $J=7,5\text{Гц}$, 1H), 9,82 (с, 2H), 15,0 (с, 1H).



Використовуючи методику Прикладу 12 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
26	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидинбутанова кислота	494
27	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[3-[[1,4,5,6-тетрагідро-5-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензоіл]-4-піперидинбутанова кислота	509
28	6-метокси- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-піридинпропанова кислота	467
29	β -[[1-[1-оксо-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидиніл]метил]-3-хінолінпропанова кислота	501
30	β -(3-фторофеніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	454
31	β -(3-фторофеніл)-1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидинбутанова кислота	468
32	β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-хінолінпропанова кислота	487
33	β -(4-фторофеніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	454
34	β -(4-фторофеніл)-1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидинбутанова кислота	468
35	2-метил- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-5-піридинпропанова кислота	452
36	β -(2,3-дигідро-6-бензофураніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	478
37	β -(3,5-дифторофеніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	472
38	β -(3,5-дифторофеніл)-1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидинбутанова кислота	486
39	1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]- β -[3-(трифторометил)феніл]-4-піперидинбутанова кислота	504
40	1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]- β -[4-(трифторометокси)феніл]-4-піперидинбутанова кислота	520
41	β -(2-фторо[1,1'-біфеніл]-4-іл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	530
42	β -(3-фторо-4-метоксифеніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	484
43	1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]- β -(4-феноксифеніл)-4-піперидинбутанова кислота	528
44	β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-4-ізохінолінпропанова кислота	487
45	β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-піридинпропанова кислота	437
46	β -(2,3-дигідро-5-бензофураніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота	478
47	2,4-диметокси- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-5-піримідинопропанова кислота	498
48	2-метокси- β -[[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-5-піримідинопропанова кислота	468

Приклад 13

β -[2-[1-[3-[[1,4,5,6-тетрагідро-3-піримідиніл)аміно]бензоіл]-4-піперидиніл]етил]-3-хінолінпропанова кислота (Сполука 12)

Суспензія гідриду літію алюмінію (3,11г, 0,082 тої) в Et₂O (250мл) охолоджували до -55°C під Аргоном. Розчин Сполуки 3b (18,5г, 0,068моль) в Et₂O (75мл) додавали по краплям протягом 15 хвилин таким чином, щоб температура не перевищувала -50°C. Баня охолодження була видалена та суміш нагрівали до 5°C, після чого знову охолоджували до -35°C та додали целіт (50г). Суміш повільно охолоджували зануренням у розчин бісульфату (15,30г в 43мл H₂O), поки утримувалась температура -30°C. Одержаний розчин нагріли до 0°C, відфільтровували через целіт та твердий залишок на фільтрі промивали EtOAc (750мл) та H₂O (500мл). Органічний шар відокремлювали, промивали 0,5N HCl (100мл), насиченим NaHCO₃ (100мл) та сольовим розчином

(100мл). Водний шар екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари сушили, відфільтровували та упарювали. Одержаний залишок очищали дистиляцією Кугельрохра, одержуючи Сполуку 13a у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

Суміш 3-бромохіноліну (10,40г, 0,05моль), триметилсилілацетилену (8,48мл, 0,06моль), йодиду міді (0,5г) та транс-дихлорбіс(трифенілфосфіно)паладію (1г) та TEA (15мл) нагрівали до 70°C в запаяній пробірці протягом 1 години. Додавали H₂O (150мл), з подальшим додаванням Et₂O (300мл). Органічний шар відокремлювали та водний шар екстрагували Et₂O (200мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали флеш колоночною хроматографією (елюент: 100% DCM), одержуючи 3-(триметиленлілетиніл)хінолін у вигляді коричневої маслянистої речовини. 3-(триметилсилілетиніл)хінолін розчиняли в безво-

дому MeOH (100мл) та додали K_2CO_3 (250мл). Суміш перемішували при *rt* протягом 1 години та додали DCM (250мл). Суміш відфільтровували через целіт. Фільтрат упарювали та залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії, одержуючи Сполуку 13b, у вигляді не зовсім білого осаду.

Бутиллітій (2,5М в гексані, 9,44мл, 23,6ммоль) додавали по краплинам до розчину Сполуки 13b (3,62г, 23,6ммоль) в THF (150мл) під аргон, таким чином, щоб температура не перевищувала -60°C , потім суміш охолоджували до -70°C . Суміш перемішували при -70°C протягом 15 хвилин та додавали по краплинам розчин Сполуки 13a в THF (40мл), поки підтримувалася температура в діапазоні між -60 та -70°C . Після перемішування при -70°C протягом 30 хвилин, суміш нагрівали до 0°C протягом 20 хвилин та додали H_2O (1мл). Одержаний розчин, сушили над K_2CO_3 , відфільтровували та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (градієнт елюенту: DCM/MeOH: від 100:0 до 95:5), одержуючи Сполуку 13c у вигляді маслянистої речовини. Суміш Сполуки 13c (6,05г) в піридині (100мл) гідрогенізували в присутності каталізатора Ліндлара (1г) при 1фунт/дюйм² водню протягом 7 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт та розчинник упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (градієнт елюенту: гексан/EtOAc: від 9:1 до 1:1), одержуючи Сполуку 13d у вигляді твердого осаду.

Розчин метил 3-хлоро-3-оксопропінату (1,24мл, 11,53ммоль) в DCM (20мл) додавали по краплинам протягом 30 хвилин до розчину Сполуки 13d (4,25г, 11,53ммоль) та TEA (1,81мл, 13ммоль) в DCM (80мл) при 0°C під аргон. Суміш перемішували протягом ночі при *rt*. Додавали водний розчин NH_4Cl (50мл) та DCM (150мл). Органічний шар відділяли та промивали концентрованим $NaHCO_3$ (100мл) та сольовим розчином (100мл), сушили (Na_2SO_4), відфільтровували та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (градієнт елюенту: гексан/EtOAc: від 4:1 до 1:1), одержуючи Сполуку 13e у вигляді маслянистої речовини.

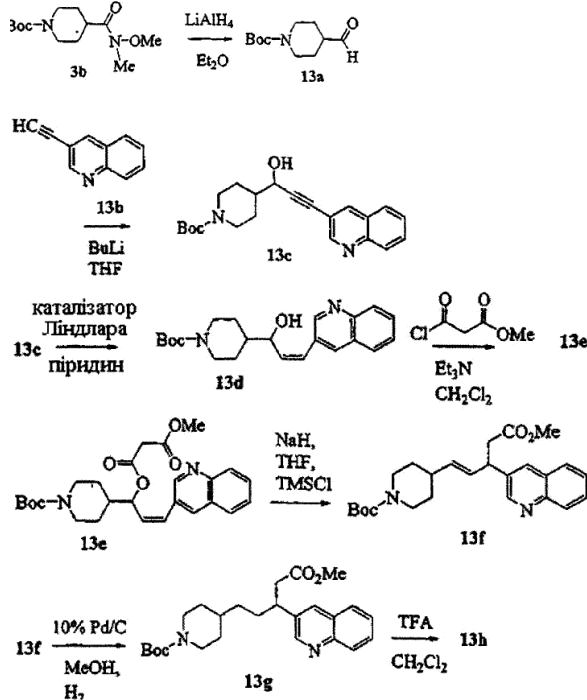
Розчин Сполуки 13e (4,45г, 9,5ммоль) в THF (20мл) додавали по краплинам до колби, що містить гідрид натрію (60% в мінеральному маслі, 0,57г, 14,25ммоль, тричі промитий гексаном (3×25мл)), при 60°C під аргон. Суміш нагрівали до 60°C протягом 15 хвилин. Хлортриметилсилан (2,41г, 19ммоль) додавали за допомогою шприца та суміш нагрівали протягом 4 годин при 60°C . Додавали H_2O (0,5мл) та перемішували суміш протягом ночі при *rt*. Реакційну суміш упарювали, додавали DCM (250мл) та суміш сушили (Na_2SO_4). Після фільтрування та упарювання залишок нагрівали до 130°C протягом 2 годин під вакуумом. Очищення проводилось за допомогою флеш колоночної хроматографії (елюент: 1% MeOH в DCM) даючи Сполуку 13f у вигляді жовтої маслянистої речовини.

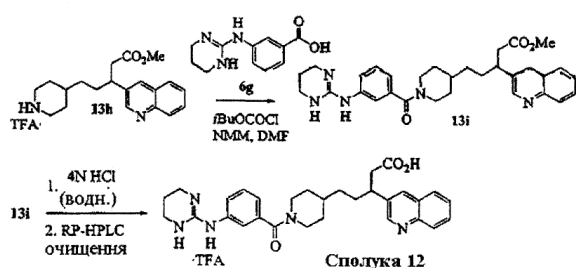
Розчин Сполуки 13f (0,375г, 0,88ммоль) в MeOH (50мл) гідрогенізували в присутності 10%

паладію на вуглєці (120мг) при 1фунт/дюйм² водню протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт та розчинник упарювали, одержуючи неочищену Сполуку 13g, яку потім використовували для наступної реакції. TFA (10мл) додавали до розчину Сполуки 13g (0,35г, 0,82ммоль) в DCM (10мл). Суміш перемішували при *rt* протягом 1 години та концентрували під вакуумом, одержуючи неочищену Сполуку 13h, яку потім використовували для наступної реакції.

Ізобутиловий хлороформіат (0,118мл, 0,90ммоль) додавали до розчину Сполуки 6g (230мг, 0,90ммоль) та NMM (0,385мл, 3,5ммоль) в DMF (8мл) під аргон при 0°C . Суміш перемішували при 0°C протягом 5 хвилин та додавали по краплинам розчин Сполуки 13h (0,455г, 0,82ммоль) в DMF (7мл). Після того, як додавання було завершено, охолоджувальна баня була видалена. Суміш перемішували при *rt* протягом ночі. Додавали H_2O (0,5мл) та суміш концентрували під високим вакуумом при 80°C . Залишок очищали RP-HPLC, одержуючи Сполуку 13i у вигляді білого порошку.

До розчину Сполуки 13i (0,15г, 0,2ммоль) в 1,4-діоксані (10мл) додавали 1N водний NaOH (10мл). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при *rt* та нейтралізували 1N HCl (10мл). Очищення проводили за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 12 у вигляді білого порошку після ліофілізації. MS (ES+) *m/z* 514 ($M+H^+$). ¹H-ЯМР Сполуки 12: ¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 300МГц) δ 0,97-1,86 (м, 18H), 2,66 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,18 (д, *J*=8,5Гц, 1H), 7,24 (д, *J*=8, 5Гц, 1H), 7,44 (т, *J*=7,6Гц, 1H), 7,65 (т, *J*=7,6Гц, 1H), 7,78 (т, *J*=7,6Гц, 1H), 8,01 (т, *J*=8,5Гц, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,91 (с, 1H).





Використовуючи методику Прикладу 13 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
49	β -[2-[1-[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-5-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензоїл]-4-піперидиніл]етил]-3-хінолінпропанова кислота	530
50	β -[2-[1-[3-[(3,4,5,6-тетрагідро-2-піридиніл)аміно]бензоїл]-4-піперидиніл]етил]-3-хінолінпропанова кислота	513
51	β -[2-[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]етил]-3-хінолінпропанова кислота	501
52	β -[2-[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]етил]-3-хінолінпропанова кислота	507
53	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[3-[(3,4,5,6-тетрагідро-2-піридиніл)аміно]бензоїл]-4-піперидинпентанова кислота	506
54	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[3-[(1,4,5,6-тетрагідро-5-гідрокси-2-піримідиніл)аміно]бензоїл]-4-піперидинпентанова кислота	523
55	β -(1,3-бензодіоксол-5-іл)-1-[(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)ацетил]-4-піперидинпентанова кислота	480

Приклад 14

1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-4,8-нафтиридин-24л)пропіл]- β -феніл-4-піперидинбутанова кислота (Сполука 13)

Ди-трет-бутил дикарбонат (41,25г, 189ммоль) додавали однією порцією до розчину 4-(2-гідроксипіперидину) Сполука 14а (24,42г, 189ммоль) в DMF (200мл) при 0°C. Після 1 години охолоджувальна баня була видалена та реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при rt. Реакційну суміш обробляли Et₂O (200мл) та H₂O (500мл). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим NH₄Cl (200мл) та сольовим розчином (200мл) та сушили (MgSO₄). Після фільтрування та упарювання, була одержана Сполука 14b у вигляді прозорої маслянистої речовини, яку використовували без подальшого очищення.

Розчин DMSO (14г, 179ммоль) в DCM (80мл) додавали по краплям протягом 1,5 години до 2М розчину оксалілхлориду (62,8мл, 125,6ммоль) в сухому DCM (200мл) при -78°C, поки температура не перевищувала -60°C. Розчин Сполуки 14а в DCM (30мл) додавали по краплям при -78°C протягом 50 хвилин. Після перемішування протягом 30 хвилин при -78°C охолоджувальна баня була видалена та температурі реакційної суміші дали піднятися до -30°C протягом 30 хвилин. Додавали TEA (25,41г, 251ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при rt. Утворений твердий осад видаляли за допомогою фільтрування та фільтрат промивали 0,3N HCl (2×100мл) та сольовим розчином (200мл). Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), упарювали та залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (градієнт елюенту: гексан/EtOAc 100/0 70/30), одержуючи Сполуку 14с.

В їм розчин LiHMDS (73мл, 73ммоль) додавали за допомогою шприца до розчину тримети-

лфосфоацетату (13,29г, 73ммоль) в THF (200мл) при -78°C. Потім реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин під аргоном при -78°C та додавали розчин Сполуки 14с (8,3г, 36,5ммоль) в THF (50мл) протягом 30 хвилин. Після перемішування протягом 15 хвилин при -78°C, охолоджувальна баня була видалена та реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали насичений розчин NH₄Cl (40мл). Додавали Et₂O (200мл), органічний шар відокремлювали та промивали сольовим розчином (140мл) та сушили (Na₂SO₄). Після фільтрування та упарювання залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (градієнт елюенту: гексан/EtOAc: 100/0 85/15), одержуючи суміш E- та Z-ізомерів Сполуки 14d.

Сполука 14d, фенілборна кислота (1,55г, 12,32ммоль), [RhCl(Cod)]₂ (0,1г 0,227ммоль) та Cod (0,557г, 5,15ммоль) вводили у взаємодію в H₂O (15мл) та нагрівали до 100°C протягом 3 годин в атмосфері азоту. Знову додавали фенілборну кислоту (1,0г, 8,2ммоль) та реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом інших 6 годин. Реакційну суміш охолоджували до rt, додавали Et₂O (100мл) та відокремлювали органічний шар. Водний шар промивали Et₂O (2×100мл) та об'єднували з органічним шаром, що сушили (Na₂SO₄), віфільтровували та упарювали. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії, одержуючи Сполуку 14е.

TFA (6мл) додавали до розчину Сполуки 14е (1,48г, 4,09ммоль) в DCM (14мл). Суміш перемішували при rt протягом 20 хвилин, концентрували під вакуумом та очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 14f у вигляді солі трифтороацетата.

До розчину MeOH (150мл) олефіну Сполуки 15с (2,76г, 6,72ммоль) додавали 10% Pd/C (5,52г із 50% вмістом води). Розчин дегазували вакуум/Br₂, а потім піддавали тиску до 60фунт/дюйм

H₂. Реакцію проводили при rt протягом 22 годин. Реакційну суміш відфільтровували та фільтрати концентрували під зниженим тиском. Залишок очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (70г, колонка 3×25см, елюючи 30% EtOAc/гексан), одержуючи гідрохінолін Сполуку 15d (у вигляді легко-жовту гуму) та Сполуку 15e як побічний продукт.

Альтернативно, як розчинник може бути використаний толуол. Розчин Сполуки 15c (17,14г, ммоль) поєднували з 10% Pd/C (8.6г) в толуолі (210мл) з TEA (2,1мл). Реакційну суміш струшували на апараті Парра при 50°C та 50фунт/дюйм протягом приблизно 28 годин. Процес зупиняли, коли поглинання водню уповільнювалося. Після чого хроматографічно була виділена Сполука 15d. MS (ES+) m/z 417,1 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,0-1,6(м, 6H), 1,45 (с, 9H), 2,0-2,7 (м, 8H), 3,00 (м, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,83 (м, 1H), 4,11 (м, 2H), 6,49 (д, J=8Гц, 1H), 6,62 (т, J=7Гц, 1H), 6,97 (м, 2H).

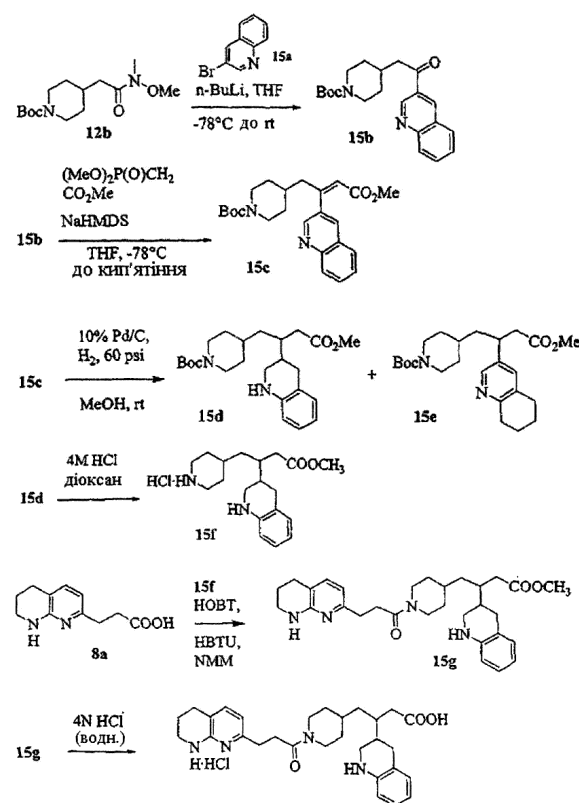
Індивідуальні енантіомери Сполуки 19 були одержані за допомогою розділення ізомерів 15d та одержання, таким чином, кінцевих продуктів Сполук 19-1, 19-2, 19-3 та 19-4 таким же методом, як Сполуку 5а перетворювали в Сполуку 5 в Прикладі 5, але використовуючи тетрагідронафтиридин Сполука 8а замість 4а.

Чотири ізомери Сполуки 15d відокремлювали за допомогою послідовної хіральної хроматографії. Робота UV ініціалізуючого препаративного HPLC була досягнута, використовуючи Динамічну Осьову Компресію з типом колонки Prochrom LC50, яка була наповнена 500 грамами стаціонарної фази. Було використано Препаративний LC 4000 (Водний) змішувач насос, що має градієнт низького тиску, UV детектор K-2500 (KNAUER), 233 XL авто інжектор (Gilson), 402 шприцовий насос (Gilson), 202 колектор фракції (Gilson), 7030L клапан колектора фракції (Gilson) та програмне забезпечення керування Unipoint (Gilson). Ізомери (нумеровані на основі порядку елювання: ізомер 1 перший елюючий) 15d-1 та 15d-2 були відокремлені від ізомерів 15d-3 та 15d-4, використовуючи хіральну колонку: Chiralpak® AD: покрита трис-(3,5-диметилфенілкарбаматом) амліози на 20мкм силікагелі, 5см ID; 41см довжини; використовуючи метанол як елюент: 100об.%. Одержували як суміш 15d-1 та 15d-2 та, як суміш, 15d-3 та 15d-4. Ізомери 15d-1 та 15d-2 були відокремлені на хіральній колонці: Chiralpak® AD: покрита трис-(3,5-диметилфенілкарбаматом) амліози на 20мкм силікагелі, 5см ID; 41см довжини; використовуючи етанол як елюент: 100об.%. Одержували два чистих ізомери 15d-1 та 15d-2, які були індивідуально перетворені на 19-1 та 19-2 відповідно, методами, описаними в Прикладі 5, з відповідними реагентами та вихідними матеріалами.

Ізомери 15d-3 та 15d-4 були відокремлені на хіральній колонці: Chiralpak® AD: покрита трис-(3,5-диметилфенілкарбаматом) амліози на 20мкм силікагелі, 5см ID; 41см довжини; використовуючи етанол як елюент: 100об.%. Одержували два чистих ізомери 15d-3 та 15d-4, які були індивідуально перетворені на 19-3 та 19-4 відповідно, методами, описаними в Прикладі 5, з відповідними реагентами та вихідними матеріалами.

Сполуки 19-1, 19-2, 19-3, 19-4: ¹H ЯМР (OMSO-d₆, 300МГц) δ 0,86-2,95 (м, 24H), 3,22 (ушир, д, 1H), 3,41 (ушир, с, 2H), 3,82 (ушир, д, 1H), 4,37 (ушир, д, 1H), 6,65 (м, 3H), 6,95 (м, 2H), 7,61 (д, J=7Гц, 1H), 7,95 (ушир, с, 1H).

Сполука №	Оптичне обертання 15d (в MeOH)	Сполука №	Оптичне обертання 19
15d-1	+30°	19-1	+15,85°
15d-2	+62,03°	19-2	+24,15°
15d-3	-64,57°	19-3	-24,78°
15d-4	-30,99°	19-4	-14,57°
15d-4	-30,99°	19-4	-14,57°



Сполуки 19-1, 19-2, 19-3, 19-4

Використовуючи методику Прикладу 19 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
5-1, 5-2, 5-3, 5-4	1,2,3,4-тетрагідро-β-[1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидиніл]-3-хінолінпропанова кислота	491
58a	5,6,7,8-тетрагідро-β-[1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидиніл]-3-хінолінпропанова кислота	491
58b	5,6,7,8-тетрагідро-β-[1-[1-оксо-4-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)бутил]-4-піперидиніл]-3-хінолінпропанова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі.	491

Сполука №	Оптичне Обертання 5a (в MeOH)	Сполука №	Оптичне Обертання 5 (в MeOH)
5a-3	-62°	5-3	-26,41°
5a-4	-46°	5-4	-19,57°

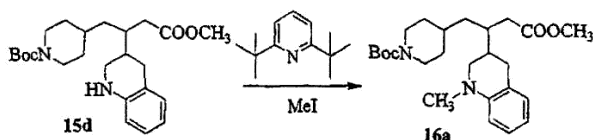
Приклад 16

N-метил-1,2,3,4-тетрагідро-β-[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-хінолінпропанова кислоти (Сполука 67)

Сполука 67 була одержана таким самим методом, що використовується, щоб перетворити Сполуку 15d в Сполуку 19, як описано в Прикладі 15, в даному випадку, окрім проміжної сполуки. Сполуки 15d, яку алкілювали до стадії Вос-депротектування. Алкілований продукт Сполуки 16a перетворювали в Сполуку 67 таким самим способом, як Сполуку 15d перетворювали в Сполуку 19,0. Сполука 15d (280мг, 0,67ммоль) розчи-

няли в безводному DMF (10мл) та обробляли 2,6-ди-трет-бутилпіримідіном (0,181мл, 0,81ммоль) та йодометаном (0,050мл, 0,81ммоль) та залишали при rt протягом 20 годин. Неочищену реакційну суміш упарювали, а потім очищали за допомогою флеш колоночної хроматографії (20% EtOAc в гексані, декілька крапель триетиламіну), одержуючи 16a (90мг, 31%) у вигляді склоподібного осаду. MS (ES⁺) m/z 431 (M+H⁺). ¹H ЯМР (OMSO-d₆, 300МГц) δ 1,0-1,7 (м, 7H), 1,45 (с, 9H), 2,0-2,7 (м, 8H), 2,88 (с, 3H), 3,01 (м, 1H), 3,09 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 4,01 (м, 2H), 6,4-6,6 (м, 2H), 6,96 (д, J=7Гц, 1H), 7,08 (т, J=8Гц, 1H).

Сполука	Назва	MS (m/z)
67	N-метил-1,2,3,4-тетрагідро-β-[1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидиніл]метил]-3-хінолінпропанова кислота	505



Приклад 17

4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти трет-бутиловия естер (Сполука 70)

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3d в Сполуку 3e, Сполуку 14d перетворювали в Сполуку 17a. MS (ES⁺) m/z 286 (M+H⁺).

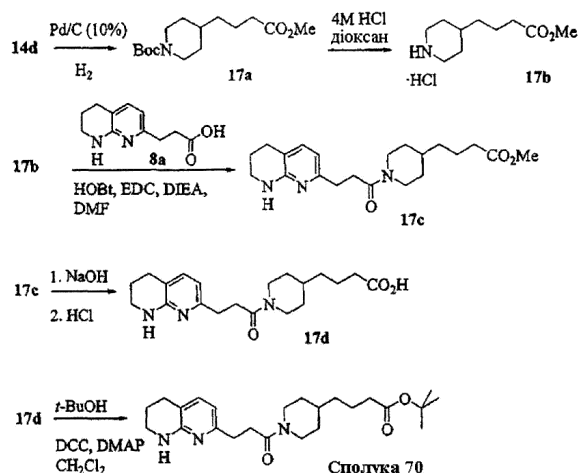
Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3e в Сполуку 3f, Сполуку 17a перетворювали в Сполуку 17b. MS (ES⁺) m/z 186 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 14 для перетворення Сполуки 14f в Сполуку 14g, Сполуку 17b вводили у взаємодію зі Сполукою 8a, одержуючи Сполуку 17c. MS (ES⁺) m/z 374,2 (M+H⁺).

3N NaOH (3,21мл, 9,63ммоль) додавали до розчину Сполуки 17c (1,8г, 4,82ммоль) в MeOH (9мл). Одержаний розчин перемішували протягом 4,5 годин при rt. Додавали 2N HCl (4,82мл,

9,64ммоль), та суміш концентрували під зниженим тиском. DCM додавали до залишку, та осад видаляли за допомогою фільтрування. Фільтрат упарювали, одержуючи Сполуку 17d. MS (ES⁺) m/z 360,3 (M+H⁺).

Трет-бутанол (0,476мл, 4,98ммоль), 1,3-дициклогексилкарбодімід (1М в DCM; 1мл, 1ммоль) та DMAP (1М в DCM; 0,11мл, 0,11ммоль) додавали до розчину Сполуки 17d (0,3г, 0,83ммоль) в DCM (2мл). Одержаний розчин перемішували протягом ночі при rt. Суміш відфільтровували та концентрували при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою RP-HPLC (10-90% MeCN/вода, 0,1% TFA), одержуючи Сполуку 70, MS (ES⁺) m/z 388,4 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 0,98-1,86 (м, 9H), 1,42 (с, 9H), 1,93 (м, 2H), 2,20 (т, J=7,5Гц, 2H), 2,58 (т, J=7,5Гц, 1H), 2,68-3,10 (м, 7H), 3,50 (т, J=5,4Гц, 2H), 4,05 (д, J=12,3Гц, 1H), 4,54 (д, J=12,3Гц, 1H), 6,49 (д, J=6,9Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,9Гц, 1H).



Використовуючи методику Прикладу 17 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки, інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

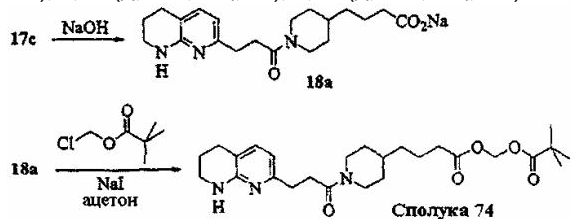
Сполука	Назва	MS (m/z)
68	4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти етиловий естер	388,4
69	4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8] нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти ізопропіловий естер	402,3
71	4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти октиловий естер	472,5
72	4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8] нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти ізобутиловий естер	416,4
73	4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти метиловий естер	374,2

Приклад 18

4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляної кислоти 2,2-диметилпропіонілоксиметилловий естер (Сполука 74)

3Н NaOH (3,21мл, 9,63ммоль) додавали до розчину Сполуки 17с (1,8г, 4,82ммоль) в MeOH (10мл). Одержаний розчин перемішували протягом 4 годин при rt та концентрували при зниженому тиску, одержуючи 18а. MS (ES+) m/z 360,3 (M+H⁺).

Хлорометил півалат (0,21мл, 1,46ммоль) та 25% водний NaI (0,13мл) додавали до суспензії Сполуки 18а (0,5г, 1,3ммоль) в ацетоні (10мл) та одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок очищали за допомогою RP-HPLC (10-90% MeCN/вода, 0,1% TFA), одержуючи Сполуку 74. MS (ES+) m/z 474,3 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 1,05 (м, 2H), 1,20 (с, 9H), 1,27 (м, 2H), 1,50 (м, 1H), 1,67 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 2,37 (т, J=7,8Гц, 2H), 2,57 (т, J=13, 2Гц, 1H), 2,75 (т, J=7,5Гц, 2H), 2,82 (м, 2H), 2,95-3,10 (м, 3H), 3,51 (т, J=6Гц, 2H), 4,05 (д, J=13,2Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,2Гц, 1H), 5,76 (с, 2H), 6,50 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,5Гц, 1H).



Приклад 19

3-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляна кислота (Сполука 36а).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12b в Сполуку 12d, Сполуку 12b перетворювали в Сполуку 19b за допомогою реакції з n-BuLi та 6-бромо-2,3-дигідробензофураном 19а (Сполуку 19а одержували в три стадії з 1,4-дибромо-2-фторобензолу, як описано в [Organic Letters (2001), 3(21), 3357-3360]). MS (ES+) m/z 368,4 (M+Na⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12d в Сполуку 12e, Сполуку 19b перетворювали в Сполуку 19c. MS (ES+) m/z 424,4 (M+Na⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12e в Сполуку 12f, Сполуку 19c перетворювали в Сполук 19d. MS (ES+) m/z 426,5 (M+Na⁺).

Рацемічну Сполуку 19d розділяли на дві енантіомерні чисті Сполуки 19е та 19f на хіпальній колонні, використовуючи метанол як елюгент. Станіонапна фаза: Chiralpak® AD: 20мкм (Daicel); використовуючи метанол як елюент; діаметр колонки: 50мм; детектор: 0,5мм Клауер суперпідготовані частинки; довжина хвилі: 225nm). Сполука 19f (другий елюючий ізомер): [α]_D²⁰-24,3 (с 0,717, MeOH). Сполука 19е (перший елюючий ізомер): [α]_D²⁰+24,8 (с 0,775, MeOH).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12f в Сполуку 12g, Сполуку 19f перетворювали в Сполуку 19g. MS (ES+) m/z 304,4 (M+H⁺).

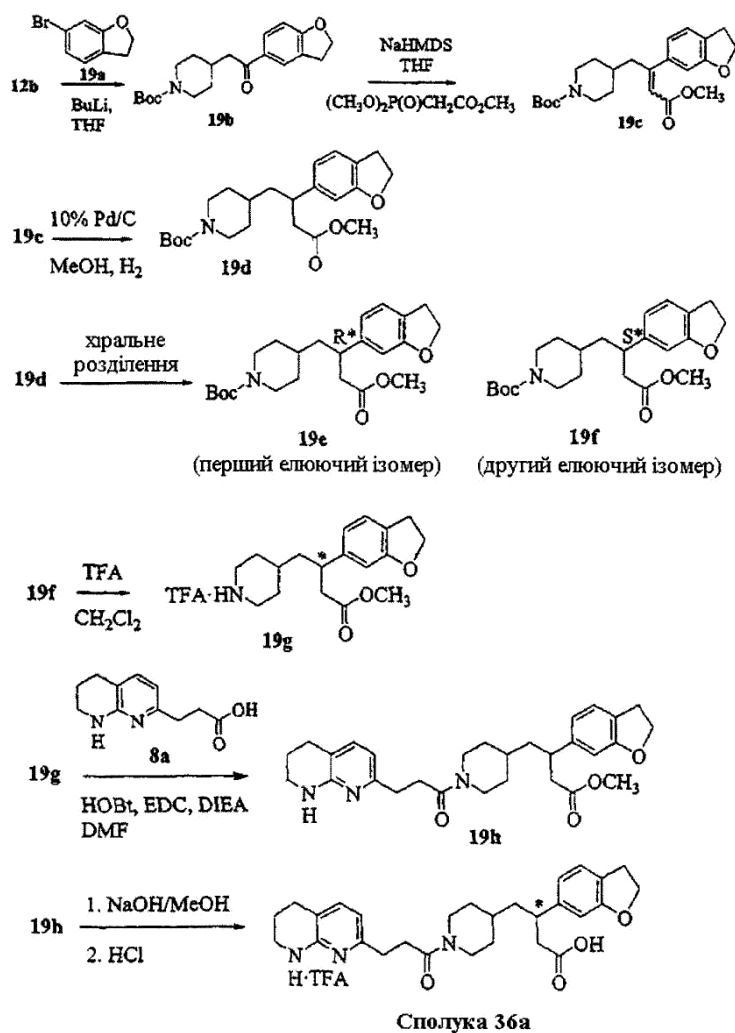
Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12g в Сполуку

ку 12h, Сполуку 19g перетворювали в Сполуку 19h. MS (ES+) m/z 492 ($M+H^+$).

Неочищену Сполуку 19h розчиняли в MeOH (20мл) та додали 3N водний NaOH (6мл). Суміш перемішували при rt протягом 5 годин та нейтралізували 2N HCl. Після того як упарювали розчинник, залишок очищали за допомогою RP-HPLC, одержуючи Сполуку 36a. MS (ES+) m/z 478,8 ($M+H^+$). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300МГц) δ 1,09 (1,07(м, 2H), 1,27 (м, 1H), 1,40-1,86 (м, 3H), 1,73-2,0 (м, 3H), 2,42 (т, $J=12,5$ Гц, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,55 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,67-3,24 (м, 10H), 3,5 (ушир, с,

2H), 3,93 (дд, $J=19,8$ Гц, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,43 (дд, $J=16,2$ Гц, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,57 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,67 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,41 (ушир, с, 1H). Анал. розрах. для $C_{28}H_{35}N_3O_4 \cdot 1,05 HCl \cdot 0,6 H_2O$: C, 63,86; H, 7,13; N, 7,98; Cl, 7,07; H_2O , 206. Знайдено: C, 63,67; H, 7,32; N, 8,12; Cl, 6,94; H_2O , 1,91. $[\alpha]_D^{20} -31,1$ (с 0,675, MeOH).

Енантіомер 36b одержували від швидко рухливого енантіомеру Сполука 19e, використовуючи методику, описану для перетворення 19f в Сполуку 36a.



Приклад 20

3-(4-гідрокси-3-метокси-феніл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляна кислота (Сполука 76)

До розчину бромо-метоксифенолу Сполука 20a (10г, 49,2ммоль) та N,N-діетил-N-діізопропіламін (0,7г, 54,2ммоль) в сухому DCM (100мл) додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметил хлорид (9,003г, 54,2ммоль). Одержаний розчин перемішували протягом 2 годин при rt та додавали воду та сольовий розчин. Органічний шар відокремлювали та сушили (Na_2SO_4). Розчинник видаляли під зниженим тиском та залишок очи-

щали за допомогою флеш хроматографії (силікагель; елюент: гексан:EtOAc; 9:1), одержуючи Сполуку 20b. MS (ES+) m/z 396/398 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12b в Сполуку 12d, Сполуку 20b перетворювали в Сполуку 20c. MS (ES+) m/z 502,2 ($M+Na^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12d в Сполуку 12e, Сполуку 20c перетворювали в Сполуку 20d. MS (ES+) m/z 558,2 ($M+Na^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12e в Сполу-

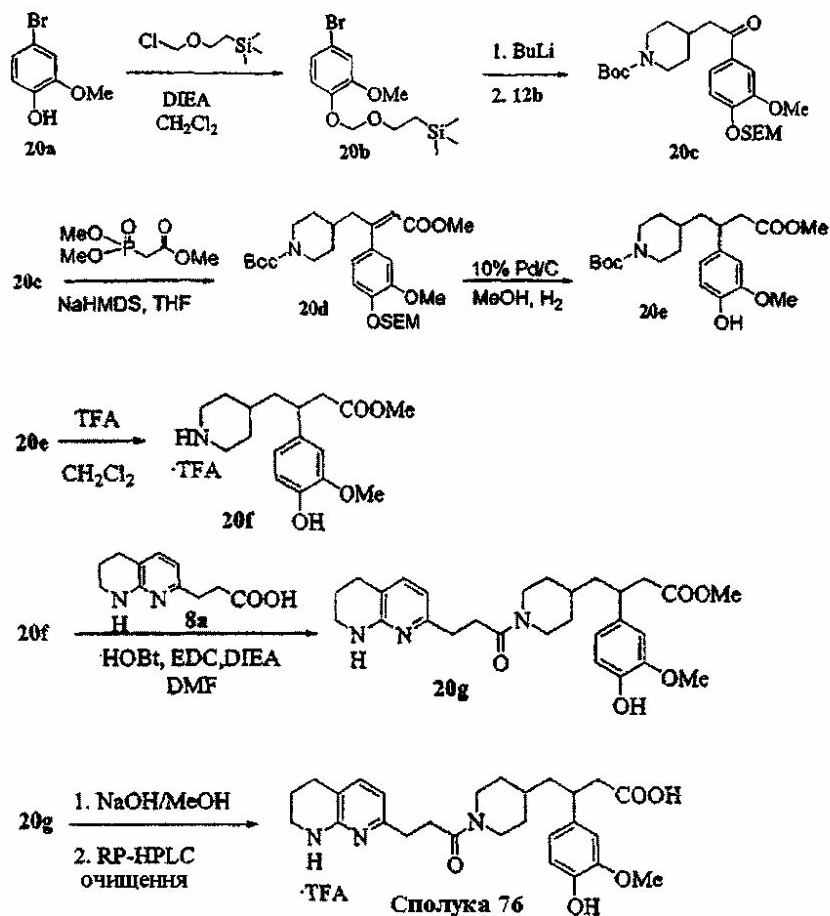
ку 12f, Сполуку 20d перетворювали в Сполуку 20e. MS (ES+) m/z 408,3 ($M+Na^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12f в Сполуку 12g, Сполуку 20e перетворювали в Сполуку 20f. MS (ES+) m/z 308,1 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12g в Сполуку 12h, Сполуку 20f перетворювали в Сполуку 20g. MS (ES+) m/z 496,8 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12h в Сполу-

ку 11, Сполука 20g перетворювали в Сполуку 76. MS (ES+) m/z 482,4 ($M+H^+$). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300МГц) δ 0,93 (м, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,5 (м, 3H), 1,8 (м, 3H), 2,47 (м, 6H), 2,72 (м, 3H), 2,83 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,99 (м, 1H), 3,40 (ушир, с, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,77 (дд, $J=14,7$ Гц, $J=14,3$ Гц, 1H), 4,28 (дд, $J=14,7$ Гц, $J=14,3$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,63 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,77 (ушир, с, 1H), 7,59 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,04 (ушир, с, 1H).



Похідні, в яких гідроксильний замісник Сполуки 76 є алкілованим або ацильованим, можуть бути одержані, використовуючи загальні способи, вихідні матеріали та реагенти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки.

Приклад 21

3-(3-метиламінофеніл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляна кислота (Сполука 79)

Розчин 3-бромоданіліну, Сполука 21a (2мл, 18,4ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (4,05г, 18,6ммоль) в THF (20мл) кип'ялили зі зворотним холодильником протягом 30 годин під N_2 . Суміш упарювали під зниженим тиском та залишок розчиняли в EtOAc. Розчин промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ та сольовим розчином. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та

упарювали, одержуючи Сполуку 21b. MS (ES+) m/z 256,8/258,8 ($M-CH_3$).

Гідрид натрію (60% в маслі; 0,78г, 19,5ммоль) додавали маленькими частинками до розчину Сполуки 21b (4,18г, 15,4ммоль) та метилйодиду (1,21мл, 19,5ммоль) в DMF (50мл) при $0^\circ C$. Одержаній суміші давали нагрітись до rt та перемішували протягом 1 години. Суміш виливали в льодяну воду та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили ($MgSO_4$), відфільтровували та упарювали під зниженим тиском, одержуючи Сполуку 21c. MS (ES+) m/z 270,9/272,9 ($M-CH_3$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12b в Сполуку 12d, Сполуку 21c перетворювали в Сполуку 21d. MS (ES+) m/z 455,0 ($M+Na^+$).

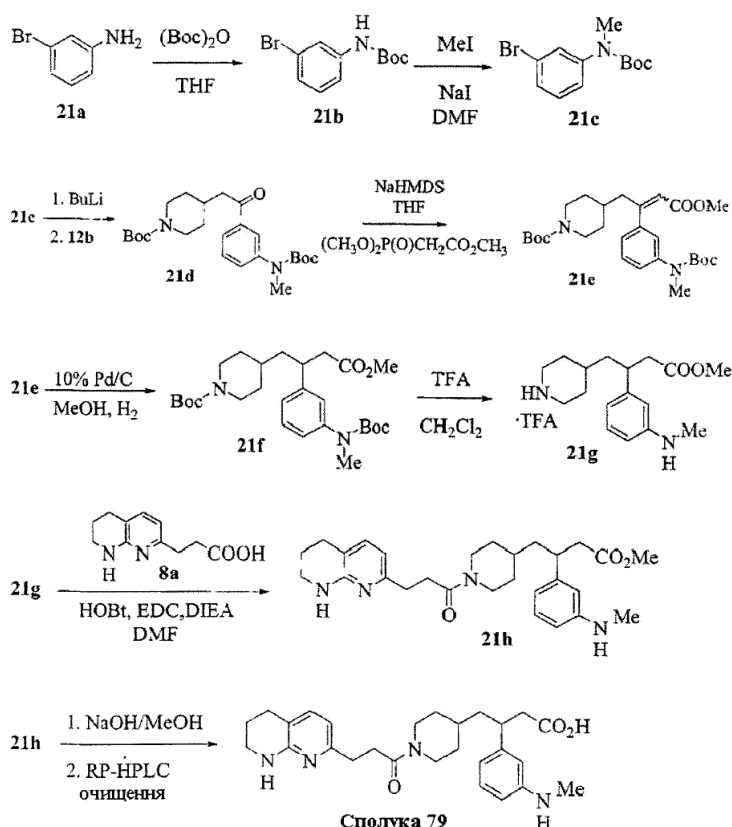
Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12d в Сполуку 12e, Сполуку 21d перетворювали в Сполуку 21e. MS (ES+) m/z 510,9 (M+Na⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12e в Сполуку 12f, Сполуку 21e перетворювали в Сполуку 21f. MS (ES+) m/z 512,8 (M+Na⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12f в Сполуку 12g, Сполуку 21f перетворювали в Сполуку 21g. MS (ES+) m/z 291,0 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12g в Сполуку 12h, Сполуку 21g перетворювали в Сполуку 21h. MS (ES+) m/z 479,00 (M+H⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12h в Сполуку 11, Сполуку 21h перетворювали в Сполуку 79. MS (ES+) m/z 465,0 (M+H⁺). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 0,99 (м, 2H), 1,21 (м, 1H), 1,4-1,65 (м, 3H), 1,72 (м, 1H), 1,86 (м, 2H), 2,3-3,0 (м, 13H), 3,17 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,87 (дд, J=17,7Гц, J=15,2Гц, 1H), 4,40 (дд, J=15,2Гц, J=11,6Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,5Гц, 1H), 7,1-7,4 (м, 5H).



Використовуючи методику Прикладу 21 і відповідні реактиви та вихідні речовини, відомі кваліфікованому фахівцю в даній області техніки,

інші сполуки за даним винаходом можуть бути одержані, включаючи, але не обмежуючись:

Сполука	Назва	MS (m/z)
78	3-(3-етиламінофеніл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляна кислота	479,00

Приклад 22

3-нафтален-2-іл-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляна кислота (Сполука 56a)

Використовуючи методику, описану в Прикладі 19 для перетворення Сполуки 12b в Сполуку 19b, Сполуку 12b перетворювали в Сполуку 22a за допомогою реакції з 2-бромонафталіном. MS (ES+) m/z 376 (M+Na⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 19 для перетворення Сполуки 19b в Сполуку 19c, Сполуку 22a перетворювали в Сполуку 22b. MS (ES+) m/z 432,1 (M+Na⁺).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 19 для перетворення Сполуки 19c в Сполуку 19d, Сполуку 22b перетворювали в Сполуку 22c. MS (ES+) m/z 434,1 (M+Na⁺).

Рацемічну Сполуку 22c розділяли на дві енантіомерні чисті Сполуки 22d та 22e на хіральній колонці, використовуючи етанол як елюент (стаціонарна фаза: Chiralpak® AD: 20мм (Daicel); діаметр колонки: 50мм; детектор: 0,5мм Кнауер суперпідготовані частинки; довжина хвилі: 225nm). Сполука 22d (перший елюючий ізомер): [α]_D²⁰+0,177 (с 0,75, MeOH). Сполука 22e

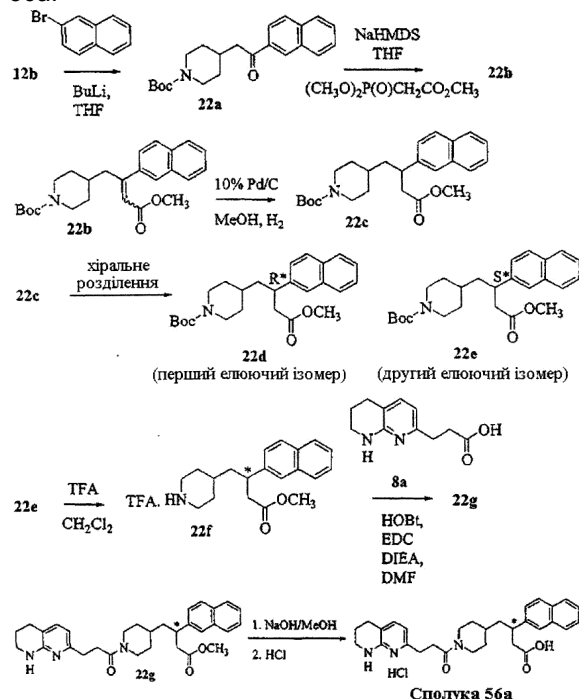
(другий елюючий ізомер): $[\alpha]_D^{20}$ -0,167 (с 0,383, MeOH).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 19 для перетворення Сполуки 19f в Сполуку 19g, Сполуку 22e перетворювали в Сполуку 22f. MS (ES+) m/z 312,0 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 19 для перетворення Сполуки 19g в Сполуку 19h, Сполуку 22f вводили у взаємодію зі Сполукою 8a, одержуючи Сполуку 22g. MS (ES+) m/z 500,0 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 19 для перетворення Сполуки 19h в Сполуку 36a, Сполуку 22g перетворювали в Сполук 56a. MS (ES+) m/z 486,0 ($M+H^+$). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300МГц) δ 0,95-1,35 (м, 3H), 1,44-2,0 (м, 6H), 2,35 (т, $J=12,7$ Гц, 1H), 2,55-3,1 (м, 9H), 3,40 (м, 3H), 3,89 (м, 1H), 4,42 (м, 1H), 6,45 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 6,45 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,7-7,85 (м, 3H). Анал. розрах. для $C_{30}H_{35}N_3O_3 \cdot 1,1 HCl \cdot 0,75 H_2O$: C, 66,83; H, 7,03; N, 7,80; Cl, 7,24; H_2O , 2,51. Знайдено: C, 66,53; H, 7,26; N, 8,15; Cl, 7,27; H_2O , 2,39. $[\alpha]_D^{20}$ -0,193 (с 0,717, MeOH).

Енантіомер 56b був одержаний від швидко рухливого енантіомеру 22d використовуючи методику, описану для перетворення 22e в Сполуку 56a.



Приклад 23

3-(3-фторофеніл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-бутирамід (Сполука 64)

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12b в Сполуку 12g, Сполуку 12b перетворювали в Сполуку 23a за допомогою реакції з 1-бромо-3-фторобензолом. MS (ES+) m/z 344 ($M+Na^+$).

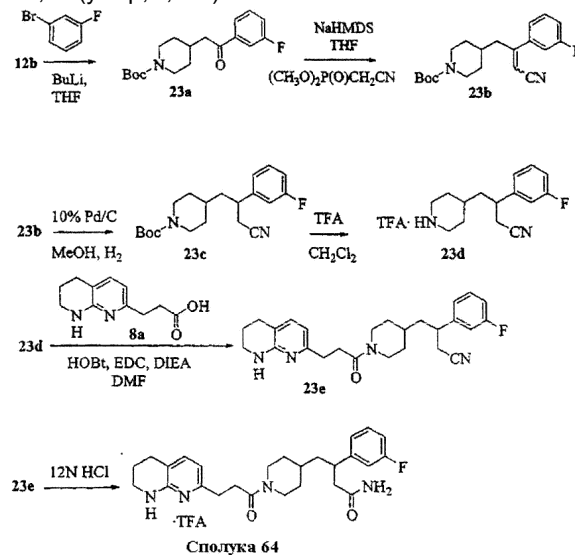
Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12d в Сполуку 12e, Сполуку 23a перетворювали в Сполуку 23b за допомогою реакції з діетилціанометилфосфонатом. MS (ES+) m/z 367,4 ($M+Na^+$).

Розчин Сполуки 23b (2,06г, 5,98ммоль) в EtOH (50мл) гідрогенізували в 5фунт/дюйм² в присутності 10% паладію на вуглєці (200мг) протягом 40 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат концентрували in vacuo, одержуючи Сполуку 23c. MS (ES+) m/z 369,5 ($M+Na^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12f в Сполуку 12g, Сполуку 23c перетворювали в Сполуку 23d. MS (ES+) m/z 247 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12g в Сполуку 12h, Сполуку 23d вводили у взаємодію зі Сполукою 8a, одержуючи Сполуку 23e. MS (ES+) m/z 435 ($M+H^+$).

Суміш Сполуки 23e (150 мг, 0,345ммоль) та 12N HCl (10мл) нагрівали до 40°C протягом 3 годин. Суміш упарювали до видалення вологи та, крім того, сушили за допомогою ліофілізації, одержуючи Сполуку 64. MS (ES+) m/z 453,5 ($M+Na^+$). 1H ЯМР (DMSO- d_6 , 300МГц) δ 0,8-1,1 (м, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,4-1,65 (м, 3H), 1,7-1,9 (м, 4H), 2,25-2,5 (м, 4H), 2,7-2,9 (м, 8H), 3,21 (м, 1H), 3,82 (т, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=13,6$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,71 (ушир. с, 1H), 6,95-7,15 (м, 3H), 7,25 (ушир. с, 1H), 7,36 (дд, $J=15,1$ Гц, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,98 (ушир. с, 1H), 13,77 (ушир. с, 1H).



Сполука 64

Приклад 24

3-(3-фторофеніл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-[1,8]нафтиридин-2-іл-пропіоніл)-піперидин-4-іл]-масляна кислота (Сполука 81)

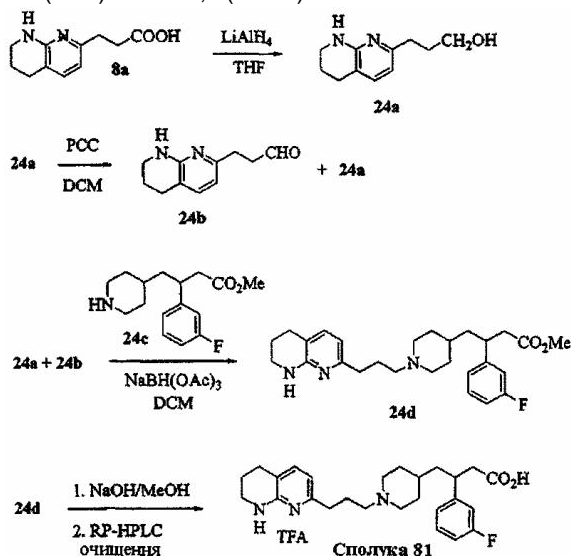
Гідрід алюмінію літію (1,0M в THF; 16,5мл, 16,5ммоль) повільно додавали до суспензії Сполуки 8a (2,0г, 8,2ммоль) в сухому THF (60мл) при 0°C. Охолоджувальну баню видаляли та суміш перемішували протягом 24 годин при rt. Суміш гасили водою та додавали целіт. Суміш екстрагували Et₂O та EtOAc. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄), відфільтровували та концентрували

при зниженому тиску, одержуючи Сполуку 24a. MS (ES+) m/z 193,2 ($M+H^+$).

Сполуку 24a (0,5г, 2,6ммоль) додавали до суспензії піридин хлорохромату (0,67г, 3,12ммоль) в DCM (5мл). Суміш перемішували протягом ночі при *rt*. Додавали діетиловий естер та суміш відфільтровували. Фільтрат сушили (Na_2SO_4). Після видалення сушильного агента за допомогою фільтрування, розчинник видаляли під зниженим тиском, одержуючи суміш 24a та 24b, яку використовували для наступної реакції. Сполука 24b: MS (ES+) m/z 191,1 ($M+H^+$).

Триацетоксиборогідрид натрію (25,6мг, 0,074ммоль) додавали до суміші 24a та 24b (0,01г, 0,05ммоль) та піперидин Сполуки 24c (0,015г, 0,05ммоль; одержаний, використовуючи метод, описаний в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12a в Сполуку 12g, та в якій бромо-3-фторобензол заміщений 4-бромо-1,2-(метилendioкси)бензолом (Сполука 12c) вводили у взаємодію, щоб одержати 3-фторофенільну сполуку аналогічно сполуці 12f) в DCM (0,2мл) та суміш перемішували протягом 4 годин при *rt*. Додавали діетиловий естер та органічний шар відокремлювали та сушили Na_2SO_4 . Сушильний агент видаляли фільтруванням, та розчинник видаляли під зниженим тиском. Залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії (градієнт елюент: DCM:MeOH: NH_4OH ; від 100:0:0 до 90:9:1), одержуючи Сполуку 24d. MS (ES+) m/z 454,4 ($M+H^+$).

Використовуючи методику, описану в Прикладі 12 для перетворення Сполуки 12h в Сполуку 11, Сполуку 24d перетворювали в Сполуку 81, MS (ES+) m/z 440,5 ($M+H^+$).



Приклад 25

β -(3-фторофеніл)-1-[1-оксо-3-(5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл)пропіл]-4-піперидинбутанова кислота (Сполука 30a та 30b)

Сполука 30 синтезували, слідує процесу, описаному в Прикладі 12, в якому бромо-3-фторобензол заміняли на 4-бромо-1,2-(метилendioкси)бензол (Сполука 12c) та вводили у взаємодію, щоб одержати 3-фторофенільну сполуку, аналогічну сполуці 12f.

Додатково Сполуку 30 розділяли на два ізомери (Сполука 30a та Сполука 30b) за допомогою загальної слідуєчої методики, наведеної в Прикладі 19, в якій стаціонарна фаза була Chiralcel OD; елюент: гексан/EtOH 95/5; довжина хвилі: 220нм. Ізомер більш переважно був другим елюючим ізомером. Розділені ізомери перетворювали в Сполуки 30a та 30b за допомогою завершення синтезу від Сполуки 12f, як зазначено в Прикладі 12, одержуючи Сполуки 30a та 30b.

Очікуваний Приклад 26

3-(2,3-дигідробензофуран-6-іл)-4-[1-(3-5,6,7,8-тетрагідро-1,8-нафтиридин-2-іл-бутил)-піперидин-4-іл]-пропанова кислота (Сполука 80)

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3b в Сполуку 3c, Сполуку 3b можна перетворити, щоб одержати Сполуку 26a, якщо ввести її у взаємодію з 6-бромо-2,3-дигідробензофураном.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3c в Сполуку 3d, Сполуку 26a можна перетворити, щоб одержати Сполуку 26b.

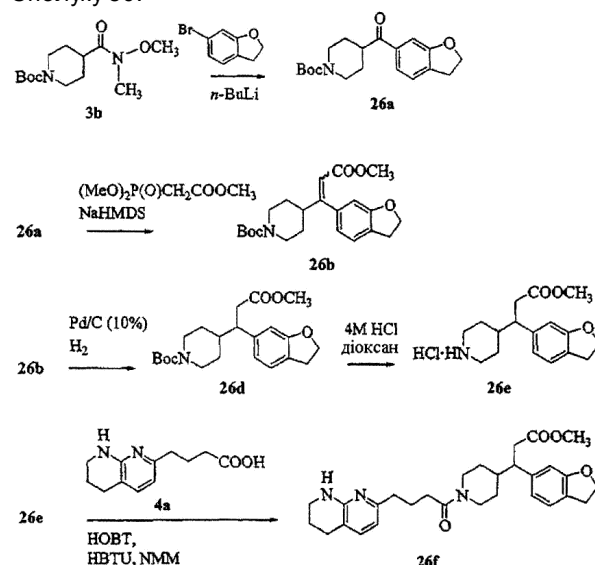
Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3d в Сполуку 3e, Сполуку 26b можна перетворити, щоб одержати Сполуку 26c.

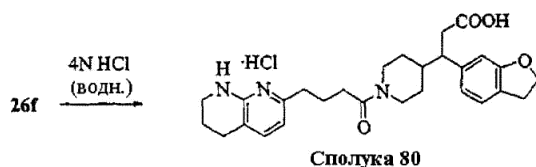
Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3e в Сполуку 3f, Сполуку 26c можна перетворити, щоб одержати Сполуку 26d.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 3 для перетворення Сполуки 3f в Сполуку 3g, Сполуку 26d можна перетворити, щоб одержати Сполуку 26e.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 4 для перетворення Сполуки 4a в Сполуку 4b, Сполуку 26e можна перетворити, щоб одержати Сполуку 26f.

Використовуючи методику, описану в Прикладі 4 для перетворення Сполуки 4b в Сполуку 4, Сполуку 26f можна перетворити, щоб одержати Сполуку 80.





Експериментальні біологічні приклади

Як продемонстровано за допомогою біологічних досліджень, описаних нище, та як показано в Таблиці 1, сполуки за даним винаходом являють собою антагоністи рецепторів $\alpha\beta 3$ та $\alpha\beta 5$ інтегрину, які корисні при лікуванні розладів, опосередкованих інтегрином.

Приклад 1

Випробування In Vitro Зв'язування $\alpha\beta 3$, Очищеного Твердою Фазою

Методи випробування зв'язування вітронектин/ $\alpha\beta 3$ були отримані від Mehta та інші [Biochem J 1998, 330, 861]. Людський $\alpha\beta 3$ [Biochem J., 1998, 330, 861] в концентрації 1мкг/мл, розчинений в Tris буфері (20мМ Tris, 1мМ $CaCl_2$, 1мМ $MgCl_2$, 10мМ $MnCl_2$, 150мМ NaCl), імобілізували на Immulon 96-ямкових планшетах (Dy nex Technologies, Chantilly, VA) протягом ночі при 4°C. Планшети промивали та обробляли блокуючим буфером (3% BSA в Tris буфері) протягом 2 годин при 37°C. Потім планшети промивали 2 рази буфером випробування, що містить Tris буфер. Синтезовані сполуки додавали до ямок в дублікаті перед додаванням 2нМ вітронектину (Sigma, St. Louis, MO). Після 3 годин інкубації при 37°C планшети промивали 5 разів буфером випробування. Додавали (1:2000) анти-людський вітронектин IgG моноклонального антитіла кролика (Calbiochem, San Diego, CA) та планшети інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі. Комплект реагентів VectaStain ABC пероксидази (Vector Laboratories, Burlingame, CA), що використовує біотин міченого анти-кролика IgG, використовувалися для виявлення зв'язаного антитіла. Планшети вимірювали при 490нм на Molecular Devices (Sunnyvale, CA) мікропланшетному рідері. Таблиця показує результати випробування in vitro зв'язування $\alpha\beta 3$, очищеного твердою фазою, для характерних сполук за даним винаходом.

Приклад 2

Випробування In Vitro Зв'язування GP IIb/IIIa, Очищеного Твердою Фазою

Immulon-2 96-ямковий мікротитрований планшет (Dynatech-Immulon) покривали 50мкл/ямка RGD-спорідненим очищеним GP IIb/IIIa (ефективний діапазон 0,5-10мкг/мл) в 10мМ HEPES, 150мМ NaCl, 1мМ $MgCl_2$ при pH7,4. Планшет закривали та інкубували протягом ночі при 4°C. Розчин GP IIb/IIIa відкидали і додавали 150мкл 5% BSA, та інкубували при RT протягом 1-3 годин. Планшет екстенсивно промивали модифікованим Tyrodes буфером. Біотинілований фібриноген (25мкл/ямка) в 2х кінцевих концентраціях додавали до ямок, які містять тестові сполуки (25мкл/ямка). Планшет закривали та інкубували при RT протягом 2-4 годин. За двадцять хвилин до завершення інкубації додавали одну краплю Реактиву А (Vecta Stain ABC Horseradish Peroxidase kit, Vector Laboratories, Inc.) та одну краплю Реактиву В при перемішуванні до 5мкл модифікованої Tyrodes буферної суміші та витримували. Розчин ліганду відкидали та планшет промивали (5х200мкл/ямка) модифікованим Tyrodes буфером. Додавали реактив Vecta Stain HRP-Biotin-Avidin (50мкл/ямка, як одержано вище) та інкубували при RT протягом 15 хвилин. Розчин Vecta Stain відкидали та ямки промивали (5х200мкл/ямка) модифікованим Tyrodes буфером. Додавали проявний буфер (10мл 50мМ цитрат/фосфатний буфер при pH5,3, 6мг о-фенілєндіаміну, 6мкл 30% H_2O_2 ; 50мкл/ямка) та інкубували при RT протягом 3-5 хвилин, а потім додавали 2N H_2SO_4 (50мкл/ямка). Оптичну густину вимірювали при 490нм. Таблиця 1 показує результати випробування in-vitro зв'язування GP IIb/IIIa, очищеного твердою фазою, для характерних сполук за даним винаходом.

Приклад 3

Випробування In Vitro Зв'язування $\alpha\beta 5$, Очищеного Твердою Фазою

Метод випробування зв'язування вітронектин/ $\alpha\beta 5$ виконували таким самим способом, як випробування зв'язування вітронектин/ $\alpha\beta 3$ за прикладом 2, з різницею, що, замість $\alpha\beta 3$, імобілізували 1мкл/мл людського очищеного $\alpha\beta 5$ (Chemicon International, Inc.) на Immulon 96-ямкових планшетах (Dy nex Technologies). Всі інші аспекти випробування, включаючи буфери, реактиви та час інкубації, залишалися незмінними.

Таблиця

Спол.	$\alpha\beta 3IC_{50}(uM)$		$\alpha\beta 5IC_{50}(uM)$		$A_{11b}\beta 3IC_{50}(uM)$	
1	0,0560±0,007	N=2			4,33±0,15	N=2
			>5	ND		
2	5,4000±	N=1			4,78±1,013	N=2
3	0,0036±0,0004	N=5	2,5		0,21	N=1
4	0,0005±0,0001	N=3	0,0355±0,0089	N=4	0,87±0,19	N=2
5	0,0037±0,0014	N=3	0,2607±0,0569	N=3	14,84±0,68	N=2
5-3	0,1613	N=1	>5	N=1	ND	
5-4	0,0054±0,0002	N=3	0,1616±0,0627	N=3	9,82	N=1
6	0,0076±0,0021	N=2	0,54	N=1	1,62±0,05	N=2
7	0,0082±0,0014	N=2	0,0395±0,0085	N=2	1,67±0,74	N=2
8	0,0179±0,0034	N=4	0,253	N=1	0,36±0,43	N=2
9	>1	N=1	ND		8,51±2,36	N=2
10	0,0024±0,0013	N=2	0,0335±0,0075	N=2	1,67	N=1

11	0,0011±0,0002	N=3	0,0023±0,0009	N=3	2,52±0,30	N=2
12	0,0042±0,0014	N=3	0,078±0,017	N=2	0,136±0,003	N=2
13	0,0032±0,0006	N=2	0,036±0,0133	N=2	11,09±3,40	N=2
14	0,0361±0,0001	N=2	0,108±0,034	N=1	5,04	N=1
15	0,0019±0,0002	N=4	0,0334±0,0063	N=4	4,03±0,43	N=2
16	0,2810	N=1	0,775	N=1	25,38	N=1
17	0,0008±0,0001	N=4	0,0313±0,0060	N=4	6,60±1,42	N=2
18	>5	N=1	>5	N=1	>50	N=1
19	0,0025±0,0004	N=3	0,0171±0,0025	N=3	13,77±9,69	N=2
19-1	0,0367	N=1	1D2	N=1	>50	N=1
19-2	0,0013±0,0001	N=2	0,0092±0,0004	N=2	12,9	N=1
19-3	0,0447±0,0204	N=2	1,17±0,02	N=2	ND	
19-4	0,0013±0,0007	N=3	0,0075±0,0018	N=3	4,86	N=1
20	0,1417±0,027	N=3	0,995	N=1	1,80	N=1
21	0,0280±0,0031	N=3	0,78	N=1	1,80±0,63	N=2
21b	0,405	N=1	0,28	N=1	1,97	N=1
21a	0,0213±0,0019	N=3	0,8413±0,4054	N=3	5,31	N=1
22	0,0046±0,0008	N=3	0,195	N=1	0,43±0,07	N=2
23	0,2980±0,1460	N=2	2,010	N=1	4,93	N=1
24	0,3070	N=1	0,387	N=1	19,30	N=1
25	0,0456±0,0066	N=2	0,773±0,118	N=2	8,67±1,72	N=2
26	0,0277±0,0053	N=2	0,5	N=1	5,92	N=1
27	0,0480	N=1	0,81	N=1	1,62±0,56	N=2
28	0,0007±0,0002	N=3	0,0027±0,0008	N=4	6,10±2,44	N=2
28a	0,0003±0,0002	N=2	0,0042±0,0018	N=2	1,83±0,57	N=2
28b	0,0208±0,0053	N=2	0,1262±0,0448	N=2	24,26	N=1
29	0,0022±0,0008	N=3	0,119±0,0150	N=3	1,74±0,89	N=2
30	0,0010±0,0002	N=3	0,0028±0,0001	N=3	14,39±5,98	N=2
30a	0,0004±0,0002	N=3	0,0019±0,0004	N=3	2,93±1,86	N=2
30b	0,0317±0,0147	N=2	0,0482±0,0028	N=2	>50	N=1
31	0,0330	N=1	0,3	N=1	21,57±4,87	N=2
32	0,0008±0,0002	N=3	0,0022±0,0007	N=3	1,055±0,56	N=2
33	0,0013±0,0004	N=3	0,0226±0,0052	N=3	>50	N=1
34	0,1476±0,1004	N=2	1,041±0,109	N=2	>50	N=1
35	0,0007±0,0004	N=2	0,0007±0,0002	N=3	0,965±0,07	N=2
36	0,0008±0,00006	N=4	0,0007±0,0002	N=3	3,11±0,04	N=2
36a	0,0004	N=3	0,0009±0,0006	N=2	0,79±0,05	N=3
36b	0,084	N=1	0,129	N=1	>50	N=1
37	0,0158±0,0043	N=2	0,0897±0,0116	N=3	>50	N=1
38	0,4840	N=1	2,11	N=1	>50	N=1
39	0,0066±0,0018	N=2	0,0287±0,0133	N=2	>50	N=1
40	0,0052±0,0002	N=2	0,308±0,0630	N=2	23,95±9,89	N=2
41	0,0018±0,0010	N=2	0,8725±0,1575	N=2	19,3±2,60	N=2
42	0,0007±0,0003	N=3	0,0189±0,0046	N=3	5±0,74	N=2
43	0,0079±0,0007	N=2	0,2225±0,0885	N=2	28,82±15,8	N=2
44	0,0022±0,0009	N=3	0,002±0,0006	N=3	5,44±1,1	N=2
45	0,0008±0,0001	N=3	0,0017±0,0003	N=3	6,61±2,85	N=2
46	0,0035±0,0006	N=2	0,0659±0,0171	N=2	13,64±1,33	N=2
47	0,0014±0,0007	N=3	0,0046±0,0017	N=3	1,47±0,37	N=2
48	0,0010±0,0005	N=3	0,0033±0,0014	N=3	1,21±0,20	N=2
49	0,0018±0,0005	N=3	0,0895±0,0255	N=2	0,16±0,02	N=3
50	0,0156±0,0044	N=4	0,676	N=1	0,19±0,04	N=2
51	0,0030±0,0006	N=4	0,169±0,019	N=2	0,48±0,01	
52	0,0064±0,0014	N=4	>50	N=1	0,57±0,04	N=2
53	0,0298±0,0137	N=5	0,1375±0,0415	N=2	0,94±0,05	N=2
54	0,0017±0,0005	N=3	0,0347±0,0117	N=3	0,24	N=1
55	0,0950	N=1	0,737	N=1	15,59	N=1
56	0,0019±0,0006	N=3	0,0245±0,0065	N=2	39,12±0,785	N=2
56a	0,0005±0,0002	N=3	0,0265±0,0034	N=3	14,66	N=1
56b	0,3263±0,0894	N=3~	0,8096±0,1045	N=3	ND	
57	0,0016±0,0007	N=3	0,0109±0,0042	N=3	3,04±0,55	N=2
58a	0,0004±0,0003	N=3	0,0323±0,0082	N=3	1,44±0,39	N=2
58b	0,083±0,020	N=2	0,5760±0,1490	N=2	35,5	N=1
59	0,0026±0,0014	N=2	0,0096±0,0038	N=2	7,805±4,67	N=2
60	0,0010±0,0008		0,0309±0,0006	N=2	4,53±2,47	N=2
61	0,0045±0,0007		0,0253±0,0073	N=3	37,45±31,58	N=2
62	0,0900±0,0020	N=2	0,1700±0,0810	N=2	>50	N=1
63	0,0018±0,0008	N=3	0,0070±0,0008	N=3	10,23±6,41	N=2
64	0,0615±0,0055	N=2	0,1473±0,0847	N=2	>50	N=1

65	0,0008	N=2	0,0346±0,0002	N=2	3,84	N=1
66	0,0012±0,0001	N=3	0,0103±0,0014	N=3	28,27	N=1
67	0,048±0,0030	N=2	0,176±0,0350	N=2	7,82	N=1
68	0,413	N=1	>1	N=1	35,6	N=1
69	>0,5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
70	>0,5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
71	>0,5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
72	>0,5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
73	>0,5	N=1	>1	N=1	>50	N=1
74	>0,193	N=1	>1	N=1	>50	N=1
75	0,0053±0,0010	N=2	0,0419±0,0052	N=3	>50	N=1
76	0,0018±0,0003	N=2	0,0397±0,0121	N=2	5,38	N=1
76a	0,0011±0,0002	N=2	0,0169±0,0021	N=2	10,38	N=1
77	0,138	N=1	0,789±0,065	N=2	ND	
78	0,0057±0,0001	N=2	0,0260±0,0030	N=2	24,72	N=1
79	0,0035±0,0015	N=3	0,025±0,0060	N=2	40,23	N=1
81	0,0067±0,0002	N=3	0,0101±0,0017	N=3	22,73	N=1

Тоді як вищенаведений опис викладає принципи даного винаходу, з прикладами, наведеними з метою ілюстрації, слід розуміти, що застосу-

вання винаходу включає всі звичайні варіації, адаптації та/або модифікації, які входять в межі контексту наступних вимог та їх еквівалентів.