

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 104601 A

7(51) C 07 D 471/04 C 07 D 471:00
 C 07 D 401/06 (C 07 D 519/00
 C 07 D 401/14 C 07 D 491:00
 C 07 D 519/00 C 07 D 471:00
 A 61 K 31/415 (C 07 D 519/00
 A 61 K 31/44 C 07 D 471:00
 //(C 07 D 519/00 C 07 D 471:00
 C 07 D 498:00

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров №
 (22) Заявено на
 (24) Начало на действие
 на патента от:

Приоритетни данни

(31) 69910	(32) 17.12.97	(33) US
79197	24.03.98	US
79944	30.03.98	US
80397	02.04.98	US
83251	27.04.98	US
9810182	13.05.98	GB
9810882	20.05.98	GB
9810892	20.05.98	GB
9811283	26.05.98	GB
9812686	12.06.98	GB
92588	13.07.98	US
92624	13.07.98	US
99948	11.09.98	US
9822331	13.10.98	GB
9822701	16.10.98	GB

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 1 на 31.01.2001

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин № на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):

MERCK & CO., INC., RAHWAY, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Mark E. Duggan

Robert S. Meissner

John H. Nutchinson

Wasył Halczenko

Ben C. Askew

Paul J. Coleman

Michael A. Patane

Jiabing Wang

James J. Perkins, Rahway, NJ (US)

(74) Представител по индустриална собственост:

Румяна Стефанова Слабова,

1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

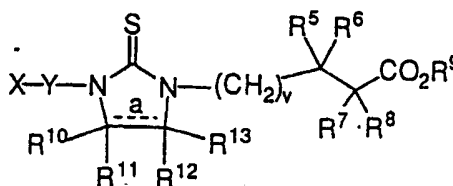
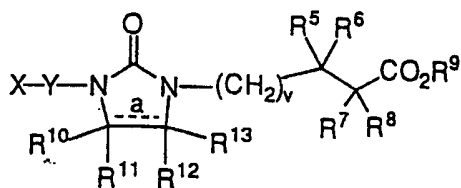
PCT/US98/26568, 14.12.98

(87) № и дата на РСТ публикация:

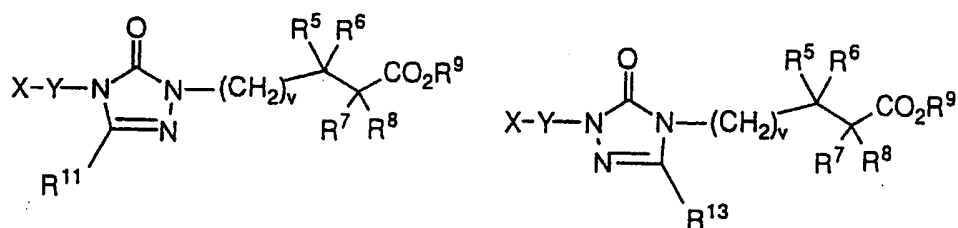
WO99/31099, 24.06.99

(54) АНТАГОНИСТИ НА ИНТЕГРИНОВИЯ РЕЦЕПТОР

(57) Изобретението се отнася до антагонисти на интегринавите рецептори $\alpha\beta3$, $\alpha\beta5$ и/или $\alpha\beta6$, приложими за инхибиране на костна резорбция, лечение и профилактика на остеопороза и инхибиране на съдова рестеноза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, ангиогенеза, атеросклероза, възпаление, заздравяване на рани, вирусни заболявания, туморен растеж и метастази. Съединенията имат структурна формула, избрана от група, състояща се от:



BG 104601 A



една 9- до 14-членна полициклична пръстенна система, където един или повече от пръстените е ароматен, и полицикличната пръстенна система има 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатома, подбрана от група, състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R¹ заместител, и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R¹ заместители. Значенията на заместителите са посочени в описанието.

48 претенции

13.07.00

ЗАГЛАВИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

АНТАГОНИСТИ НА ИНТЕГРИНОВИЯ РЕЦЕПТОР

Поръчка 1530/00

СПРАВКА ЗА СРОДНИ ЗАЯВКИ

Настоящото изобретение е свързано с U.S. provisional applications (временни заявки) Serial No. 60/069,910 представена на 17 декември 1997 г.; 60/083,251, представена на 27 април 1998 г.; 60/092,588, представена на 13 юли 1998 г.; 60/079,197, представена на 24 март 1998; 60/079,944, представена на 30 март 1998; 60/080,397, представена на 11 септември 1998; съдържанието на всяка, от които е включено тук чрез цитат.

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Настоящото изобретение се отнася за съединения и техни производни, и тяхното приложение като антагонисти на интегринов рецептор. По-специално, съединенията на настоящето изобретение са антагонисти на интегриновите рецептори $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ и $\alpha v \beta 6$ и са приложими за инхибиране на костна резорбция, лечение и профилактика на остеопороза и инхибиране на съдова рестеноза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, ангиогенеза, атеросклероза, възпаление, заздравяване на рани, вирусно заболяване, туморен растеж и метастази.

ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Счита се, че различни болестни състояния и условия могат да бъдат повлиявани чрез въздействие върху интегринови рецептори и че антагонисти на интегриновите рецептори представляват един клас препарати, които могат да бъдат използвани. Интегриновите рецептори са хетеродимерни трансмембранни белтъци, чрез които клетките се прикрепят и комуникират с извънклетъчните матрикси и с други клетки (вж. S.B.Rodan and G.A.Rodan, "Integrin Function in

Osteoclasts", *Journal of Endocrinology*, Vol. 154, S47-S56 (1997), която е включена тук чрез цитат).

В един аспект на настоящето изобретение, съединенията са приложими за инхибиране на костна резорбция. Костната резорбция се осъществява от действието на клетки известни като остеокласти. Остеокластите са големи мултиядрени клетки с диаметър до около 400µm, които резорбират минерализираната тъкан, главно калциев карбонат и калциев фосфат у гръбначни животни. Остеокластите са активни подвижни клетки, които мигрират по повърхността на костта, и могат да се свързват с костта, секретират необходими киселини и протеази, при което предизвикват действителна резорбция на минерализирана тъкан от костта. Счита се, че остеокластите съществуват в най-малко две физиологични състояния, по-точно, секреторно състояние и миграторно или състояние на придвижване. В секреторно състояние, остеокластите са плоски, прикрепени за костния матрикс чрез зона на плътно прикрепване (прилепваща зона), те стават силно поляризирани, образуват нагъната граница и секретират лизозомни ензими и протони за резорбирана на костта. Адхезията на остеокластите към повърхността на костта е важен начален етап от резорбцията на костта. В мигриращо или придвижващо се състояние, остеокластите мигрират през костния матрикс и не участват в резорбцията докато не се прикачат отново за костта.

Интегрините участват в прикрепването на остеокластите, напр. у плъщи, пилешки, миши и човешки остеокласти има интегринов рецептор, известен като $\alpha_v\beta_3$, който се счита, че в костта взаимодейства с матриксни белтъци, които съдържат RGD последователност. Антитела спрямо $\alpha_v\beta_3$ блокират костната резорбция *in vitro*, което показва, че този интегрин играе ключова роля в процеса на резорбция. Нарастващи данни насочват, че $\alpha_v\beta_3$ лиганди могат да бъдат използвани ефективно за инхибиране на осъществявана от остеокласти костна резорбция *in vivo* у бозайници.

Понастоящем основните костни заболявания, за които има публичен интерес са остеопорозата, хиперкалцемия при злокачествени заболявания, остеопения дължаща се на костни метастази, периодонтална болест, хиперпаратиреоидизъм, пери-артикуларни ерозии при ревматоиден артрит, болест на Paget's, индуцирана от имобилизация остеопения и глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Всички тези състояния се характеризират със загуба на кост, което е резултат на дисбаланс между костна резорбция, т.е. разграждане и образуване на кост, което продължава по време на живота с ниво от около средно 14% на година. Обаче, нивото на костна обмяна варира на различните места; например, тя е по-силна в кости със строеж на гредички у гръбначни животни и мехурчестата кост на лапите, отколкото в кората на дългите кости. Потенциалът за загуба на кост е пряко свързан с обмяната и може да възлиза на повече от 5% за година у гръбначни животни непосредствено след менопауза, състояние, които води до повишен риск от фрактури.

В САЩ, понастоящем има около 20 милиона хора с откриваеми фрактури на гръбнака дължащи се на остеопороза. В допълнение, има около 250,000 фрактури на бедрената кост годишно, дължащи се на остеопороза. Това клинично състояние е свързано с 12% смъртност в първите две години, докато 30% от пациентите се нуждаят от домашни грижи за обслужване след фрактурата.

Индивиди страдащи от изброените тук състояния, биха имали подобрене от лечение с агенти, които инхибират костната резорбция.

В допълнение, намерено е, че $\alpha\text{v}\beta 3$ лиганди могат да се използват за лечение и/или инхибиране на рестеноза, т.е. появяване отново на стеноза след корегираща хирургия на сърдечна клапа, атеросклероза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация и ангиогенеза, т.е. образуване на нови кръвни съдове. Освен това, постулирано е, че растежа на тумори зависи от адекватно кръвоснабдяване, което от своя страна зависи от растежа на нови

съдове в тумора; така, инхибирането на ангиогенезата може да доведе до туморна регресия в животински модели (вж. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed 1991, която е включена като цитаат тук). Следователно, $\alpha v \beta 3$ антагонисти, които инхибират ангиогенезата могат да бъдат полезни при лечение на раково заболяване, чрез инхибиране на туморния растеж (вж. напр. Brooks et al., *Cell*, 79:1157-1164 1994, която е включена тук чрез цитат).

Освен това, съединения на настоящето изобретение могат да потискат неоваскуларизацията, действайки като антагонисти на интегриновия рецептор, $\alpha v \beta 5$. Показано е, че моноклонално антитяло за $\alpha v \beta 5$ инхибира VEGF-индуцирана ангиогенеза в заешка корнеа и пилешки хориоалантоинов мембранен модел (вж. M.C. Friedlander, et al., *Science* 270, 1500-1502, (1995), която е включена тук чрез цитат). Така, съединения, които антагонизират $\alpha v \beta 5$ са приложими за лечение и профилактика на макулна дегенерация, диабетна ретинопатия, туморен растеж и метастази.

В допълнение, съединения на настоящето изобретение могат да потискат ангиогенезата и възпаление, действайки като антагонисти на интегриновия рецептор, $\alpha v \beta 6$, който е експресиран по време на късните етапи от заздравяване на рани и остава експресиран докато раната се затвори (вж. Christofidou-Solomidou, et al., "Expression and Function of Endothelial Cell αv Integrin Receptors in Wound-Induced Human Angiogenesis in Human Skin/SCID Mice Chimeras, American Journal of Pathology, Vol. 151, No.4, pp.975-983 (October 1997), която е включена чрез цитат). Приема се, че $\alpha v \beta 6$ играе роля при remodelиране на васкуларизацията в късните етапи на ангиогенезата. Също, $\alpha v \beta 6$ участва в модулирането на епително възпаление и се индуцира в отговор на локално увреждане или възпаление (вж. Xiao-Zho Huang et al., "Inactivation of the Integrin $\beta 6$ Subunit Gene Reveals a Role of Epithelial Integrins in Regulating Inflammation in the Lungs and Skin", Journal of Cell Biology, Vol. 133, No.4, pp.921-928 (May 1996), която е включена тук чрез цитат). Съгласно това, съединения, които

антагонизират $\alpha\nu\beta 6$ са приложими за лечение или профилактика на раково заболяване чрез инхибиране на туморния растеж и метастази.

В допълнение, някои от съединенията на настоящето изобретение антагонизират и двата – $\alpha\nu\beta 3$ и $\alpha\nu\beta 5$ рецептори. Тези съединения, означени като “двойни $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ антагонисти”, са полезни за инхибиране на костна резорбция, лечение и профилактика на остеопороза и потискане на съдова рестеноза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, ангиогенеза, атеросклероза, възпаление, туморен растеж и метастази.

В допълнение, някои съединения на това изобретение са приложими като смесени $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$ и $\alpha\nu\beta 6$ рецепторни антагонисти.

Следователно, предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения, които са приложими като антагонисти на интегринов рецептор.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения, които са приложими като антагонисти на $\alpha\nu\beta 3$.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения, които са приложими като антагонисти на $\alpha\nu\beta 5$ рецептор.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения, които са приложими като антагонисти на $\alpha\nu\beta 6$ рецептор.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения, които са приложими като двойни антагонисти на $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ рецептори.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения, които са приложими като смесени $\alpha\nu\beta 3$, $\alpha\nu\beta 5$ и $\alpha\nu\beta 6$ рецепторни антагонисти.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави фармацевтични препарати включващи антагонисти на интегринови рецептори.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави методи за изготвяне на фармацевтични препарати на изобретението.

13.07.00

Друг предмет на настоящето изобретение е да предложи методи за предизвикване на антагонизиращ ефект върху интегриновия рецептор у бозайник, който се нуждае от въвеждане на съединенията и фармацевтични препарати на настоящето изобретение.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения и фармацевтични препарати, приложими за инхибиране костната резорбция, рестеноза, атеросклероза, възпаление, вирусно заболяване, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, ангиогенеза, туморен растеж и метастази.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предостави съединения и фармацевтични препарати приложими за лечение на остеопороза.

Друг предмет на настоящето изобретение е да предложи методи за инхибиране на костната резорбция, рестеноза, атеросклероза, възпаление, вирусно заболяване, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, ангиогенеза, туморен растеж и метастази.

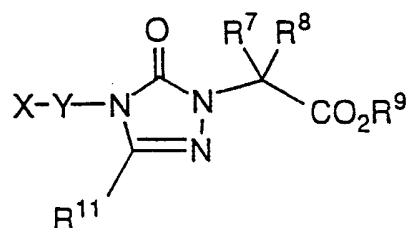
Друг предмет на настоящето изобретение е да предложи методи за лечение на остеопороза.

Тези и други предмети ще станат очевидни от подробното описание както следва.

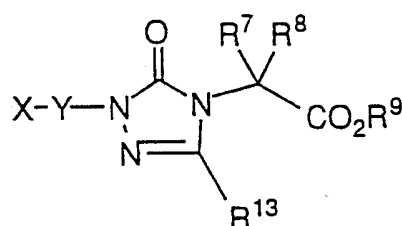
ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Настоящото изобретение се отнася за съединения, които имат структурна формула, избрани от група състояща се от

13.07.00

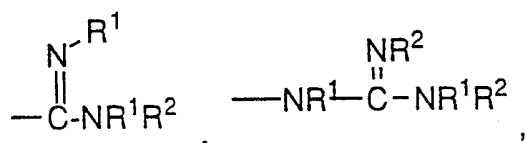


, and



;

където пунктираната линия a представлява единична или двойна връзка, при условие, че когато a представя двойна връзка, въглеродните атоми с двойни връзки са заместени само с R^{10} и R^{12} , X е избран от група състояща се от



една 5- или 6-членна моноциклична ароматна или неароматна пръстенна система притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, избрани от група състояща се от N, O или S където цикличните азотни атоми не са заместени или са заместени с един R^1 заместител и цикличните въглеродни атоми не са заместени или са заместени с един или два R^1 заместители, и
една 9- до 14-членна полициклична пръстенна система, където един или повече от пръстените е ароматен, и където полицикличната пръстенна система има 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, избрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или са заместени с един R^1 заместител и пръстенните

въглеродни атоми са незаместени или са заместени с един или два R^1 заместители;

Y е избран от група състояща се от:

- $-(CH_2)_m-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p-$ и
- $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$,

където Z е 3- до 10-членна моноциклична или полициклична ароматна или неароматна пръстенна система, притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми избрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители и където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y, различен от R^4 , може да бъде заменен от един или два R^3 заместители; и където R^1 и R^2 са избрани независимо от група състояща се от

- водород, халоген, C_{1-10} алкил, C_{3-8} циклоалкил,
- C_{3-8} циклохетероалкил, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил,
- C_{3-8} циклохетероалкил C_{1-6} алкил, арил, арил C_{1-6} алкил, amino, amino C_{1-8} алкил, C_{1-3} ациламино, C_{1-3} ациламино C_{1-8} алкил,
- (C_{1-6} алкил)_pамино, (C_{1-6} алкил)_pамино C_{1-6} алкил,

C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил,
 хидроксикарбонил C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкоксикарбонил,
 C_{1-2} алкоксикарбонил C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил-
 C_{1-6} алкилокси, хидрокси, хидрокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-
 C_{1-6} алкил, нитро, циано, трифлуорометил, трифлуорометокси
 трифлуороетокси,

C_{1-8} алкил- $S(O)_p$, $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,
 C_{1-8} алкилоксикарбониламино, $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонилокси,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ амино, (арил) $_p$ амино, арил C_{1-8}
 алкилсулфониламино, и C_{1-8} алкилсулфониламино;

или два R^1 -заместители, когато към същия въглероден атом, са
 взети заедно с въглеродния атом, към който са свързани за да
 образуват една карбонилна група;

всеки R^3 е избран независимо от групата състояща се от
 водород,

арил, C_{1-10} алкил,
 арил- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s$ -,
 арил- $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s$ -,
 арил- $(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s$ -,
 арил- $(CH_2)_r-C(O)-N(R^4)-(CH_2)_s$ -,
 арил- $(CH_2)_r-N(R^4)-C(O)-(CH_2)_s$ -,
 арил- $(CH_2)_r-N(R^4)-(CH_2)_s$ -,

халоген,

хидроксил,

оксо,

трифлуорометил,

C_{1-8} алкилкарбониламино,

арил C_{1-5} алкоси,

C_{1-5} алкоксикарбонил

$(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,

C_{1-6} алкилкарбонилокси,

13.07.00

C_{3-8} циклоалкил,
(C_{1-6} алкил)рамино,
амино C_{1-6} алкил
ариламинокарбонил,
арил C_{1-6} алкиламинокарбонил,
аминокарбонил,
аминокарбонил C_{1-6} алкил,
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C_{1-6} алкил,
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C_{1-6} алкил,
 $HC\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 $CH_2=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
арил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкил,
(C_{1-6} алкил)_pамино C_{1-6} алкил,
(арил)_pамино,
(арил)_pамино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил)рамино,
(арил C_{1-6} алкил)_pамино C_{1-6} алкил,
арилкарбонилокси,

13.07.00

арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
(C_{1-6} алкил)раминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсульфониламино,
арилсульфониламино,
 C_{1-8} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил оксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминокербониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
(C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,

13.07.00

C_{1-6} алкилсулфонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
арилсулфонил C_{1-6} алкил,
арилсулфонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
арилкарбонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-6} алкил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил)_pаминокарбонил, и
(арил C_{1-6} алкил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
или два R^3 заместители, когато за същия въглероден атом са взети
заедно с въглеродния атом, към който са свързани за да образуват
карбонилна група или циклопропилова група,
където всяка от алкиловите групи на R^3 е или незаместена или
заместена с един от трите R^1 заместители,
и при условие, че всеки от R^3 е избран така, че в полученото
съединение въглеродният атом или атоми, към които е свързан
 R^3 , самият той е свързан с не повече от един хетероатом.

всеки R^4 е избран независимо от група състояща се от
водород,
арил,

13.07.00

аминокарбонил,
C₃₋₈ циклоалкил,
амино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбонил,
(арил C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонил,
хидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₈ алкил,
арил C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₆ алкил)_pамино C₂₋₆ алкил,
(арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₂₋₆ алкил,
C₁₋₈ алкилсулфонил,
C₁₋₈ алкоксикарбонил,
арилоксикарбонил,
арил C₁₋₈ алкоксикарбонил,
C₁₋₈ алкилкарбонил,
арилкарбонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,
аминосулфонил,
C₁₋₈ алкиламиносулфонил,
(арил)_pаминосулфонил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфонил,
арилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,
C₁₋₆ алкилтиокарбонил,
арилтиокарбонил, и
арил C₁₋₆ алкилтиокарбонил,
където всяка една от алкиловите групи на R⁴ е незаместена или
заместена с един до три R¹ заместители;

R⁵ и R⁶ са подбрани независимо от група състояща се от
водород,

13.07.00

C₁₋₁₀ алкил,

арил,

арил-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-

арил-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-

арил-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-

арил-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-

арил-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-

арил-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-

халоген,

гидроксил,

C₁₋₈ алкилкарбониламино,

арил C₁₋₅ алкокси,

C₁₋₅ алкоксикарбонил,

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,

C₁₋₆ алкилкарбонилокси,

C₃₋₈ циклоалкил,

(C₁₋₆ алкил)_pамино

амино C₁₋₆ алкил,

ариламинокарбонил,

арил C₁₋₅ алкиламинокарбонил,

аминокарбонил,

аминокарбонил C₁₋₆ алкил,

гидроксикарбонил,

гидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,

HC≡C-(CH₂)_r,

C₁₋₆ алкил-C≡C-(CH₂)_r,

C₃₋₇ циклоалкил-C≡C-(CH₂)_r,

арил-C≡C-(CH₂)_r,

C₁₋₆ алкиларил-C≡C-(CH₂)_r,

CH₂=CH-(CH₂)_r,

C₁₋₆ алкил-CH=CH-(CH₂)_r,

C₃₋₇ циклоалкил-CH=CH-(CH₂)_r,

арил-CH=CH-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкиларил-CH=CH-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкил-SO₂-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкиларил-SO₂-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкокси,
 арил C₁₋₆ алкокси,
 арил C₁₋₆ алкил,
 (C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,
 (арил)_pамино,
 (арил)_pамино C₁₋₆ алкил,
 (арил C₁₋₆ алкил)_pамино
 (арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,
 арилкарбонилокси,
 арил C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
 (C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонилокси,
 C₁₋₈ алкилсульфониламино,
 арилсульфониламино,
 C₁₋₈ алкилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
 арилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
 арил C₁₋₆ алкилсульфониламино,
 арил C₁₋₆ алкилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
 C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
 C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₆ алкил,
 арилоксикарбониламино C₁₋₆ алкил,
 арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
 арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₆ алкил,
 C₁₋₈ алкилкарбониламино,
 C₁₋₈ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
 арилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
 арил C₁₋₆ алкилкарбониламино,
 арил C₁₋₆ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
 аминокарбониламино C₁₋₆ алкил,

13.07.00

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосульфониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосульфониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосульфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминосульфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосульфониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосульфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилкарбонил,
C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил, и
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил;

или R^5 и R^6 са взети заедно с въглеродния атом, за който те са свързани да образуват карбонилна група,
където всяка от алкилните групи на R^5 или R^6 са незаместени или заместени с един до три R^1 заместители,
и при условие, че всеки от R^5 и R^6 са подбрани така, че в полученото съединение въглеродният атом, към който R^5 и R^6 са свързани, самият той е свързан с не повече от един хетероатом;

R^7 и R^8 са подбрани независимо от група състояща се от водород,

C_{1-10} алкил,

арил,

арил- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_rC(O)-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_rC(O)-N(R^4)-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_rN(R^4)-C(O)-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_rN(R^4)-(CH_2)_s-$,

халоген,

хидроксил,

C_{1-8} алкилкарбониламино,

арил C_{1-5} алкокси,

C_{1-5} алкоксикарбонил,

$(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,

C_{1-6} алкилкарбонилокси,

C_{3-8} циклоалкил,

$(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино,

амино C_{1-6} алкил,

ариламинокарбонил,

арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,

аминокарбонил,

аминокарбонил C_{1-6} алкил,

гидроксикарбонил,
 гидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,
 $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_x$,
 C₁₋₆ алкил-C $\equiv$ C-(CH₂)_x,
 C₃₋₇ циклоалкил-C=C-(C₂)_x,
 арил-C $\equiv$ C-(CH₂)_x,
 C₁₋₆ алкиларил-C $\equiv$ C-(CH₂)_x,
 $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_x$,
 C₁₋₆ алкил-C=CH-(CH₂)_x,
 C₃₋₇ циклоалкил-CH=CH-(CH₂)_x,
 арил-CH=CH-(CH₂)_x,
 C₁₋₆ алкиларил-CH=CH-(CH₂)_x,
 C₁₋₆ алкил-SO₂-(CH₂)_x,
 C₁₋₆ алкиларил-SO₂-(CH₂)_x,
 C₁₋₆ алкокси,
 арил C₁₋₆ алкокси,
 арил C₁₋₆ алкил,
 (C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил
 (арил)_pамино,
 (арил)_pамино C₁₋₆ алкил
 (арил C₁₋₆ алкил)_pамино,
 (арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,
 арилкарбонилокси,
 арил C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
 (C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонилокси,
 C₁₋₆ алкилсульфониламино,
 арилкарбониламино,
 арилсульфониламино,
 C₁₋₆ алкилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
 арилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
 арил C₁₋₆ алкилсульфониламино,
 арил C₁₋₆ алкилсульфониламино C₁₋₆ алкил,

C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
ариламинокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
аминосульфониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминосульфониламино,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминосульфониламино C_{1-8} алкил,
(арил) $_p$ аминосульфониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосульфониламино,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилсулфонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
арилсулфонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-8} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
арилкарбонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,

13:07:00

C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбонил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил, и
 C_{7-20} полициклил C_{0-8} алкилсулфониламино;

Където всяка от алкиловите групи на R^7 и R^8 са незаместени или заместени с един до три R^1 заместители,
и при условие, че R^7 и R^8 са подбрани така, че в полученото съединение въглеродният атом, към който са свързани R^7 и R^8 и той самият е свързан с не повече от един хетероатом;

R^9 е подбран от група състояща се от
водород,
 C_{1-8} алкил,
арил,
арил C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкил,
арил C_{1-8} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкил,
 C_{1-8} алкиламинокарбонилметилен, и
 C_{1-8} диалкиламинокарбонилметилен;

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} всеки е подбран независимо от група състояща се от
водород,
 C_{1-8} алкил,
арил,

13.07.00

халоген,
гидроксил,
аминокарбонил,
C₃₋₈ циклоалкил,
амино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбонил,
гидроксикарбонил,
(арил C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонил,
гидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pамино C₁₋₈ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pамино C₂₋₈ алкил,
C₁₋₈ алкилсулфонил,
C₁₋₈ алкоксикарбонил,
арилоксикарбонил,
арил C₁₋₈ алкоксикарбонил,
C₁₋₈ алкилкарбонил,
арилкарбонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,
аминосулфонил,
C₁₋₈ алкиламиносулфонил,
(арил)_pаминосулфонил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
арилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
C₁₋₆ алкилтиокарбонил,
арилтиокарбонил,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбонил,
арил-(CH₂)_r-O-(CH₂)_s-,

арил-(CH₂)_r-S(O)_p-(CH₂)_s-,
 арил-(CH₂)_r-C(O)-(CH₂)_s-,
 арил-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
 арил-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,
 арил-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
 HC≡C-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкил-C≡C-(CH₂)_r,
 C₃₋₇ циклоалкил-C≡C-(CH₂)_r,
 арил-C≡C-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкиларил-C≡C-(CH₂)_r,
 CH₂=CH-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкил-CH=CH-(CH₂)_r,
 C₃₋₇ циклоалкил-CH=CH-(CH₂)_r,
 арил-CH=CH-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкиларил-CH=CH-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкил-SO₂-(CH₂)_r,
 C₁₋₆ алкиларил-SO₂-(CH₂)_r,
 C₁₋₈ алкилкарбониламино,
 арил C₁₋₆ алкокси,
 C₁₋₆ алкоксикарбонил,
 (C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,
 C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
 (C₁₋₆ алкил)_pамино,
 аминакарбонил C₁₋₆ алкил,
 C₁₋₆ алкокси,
 арил C₁₋₆ алкокси,
 (арил)_pамино,
 (арил)_pамино C₁₋₈ алкил,
 (арил C₁₋₆ алкил)_pамино,
 (арил C₁₋₆ алкил)рамино C₁₋₆ алкил,
 арилкарбонилокси,
 арил C₁₋₆ алкилкарбонилокси,

13.07.00

(C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонилокси,
C₁₋₈ алкилсулфониламино,
арилсулфониламино,
C₁₋₈ алкилсулфониламино C₁₋₆ алкил,
арилсулфониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсулфониламино,
арил C₁₋₆ алкилсулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
арилоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
C₁₋₈ алкилкарбониламино,
C₁₋₈ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арилсулфонил C₁₋₆ алкил,

арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
арилкарбонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-6} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ аминокарбонил, и
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил; или
 R^{10} и R^{12} са взети заедно с въглеродните атоми, към които те са
свързани за образуване на 5- до 7-членни моноциклични ароматни
и неароматни пръстенни системи, притежаващи 0, 1, 2, 3 и 4
хетероатоми, подбрани от група състояща се от N, O и S, където
пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един
 R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени
или заместени с един или два R^1 заместители,
и където всяка от алкилните групи на R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} са незаместени
или заместени с един до три R^1 заместители;

където

всеки m е независимо цяло число от 0 до 6;
всеки n е независимо цяло число от 0 до 6;
всеки p е независимо цяло число от 0 до 2;
всеки g е независимо цяло число от 1 до 3;
всеки s е независимо цяло число от 0 до 3;

всеки t е независимо цяло число от 0 до 3; и

всеки v е независимо цяло число от 0 до 2;

и техни фармацевтично приемливи соли.

Настоящото изобретение се отнася до фармацевтични препарати, включващи съединенията на представеното изобретение и фармацевтично приемлив носител.

Настоящото изобретение се отнася също до методи за получаване на фармацевтични препарати на изобретението.

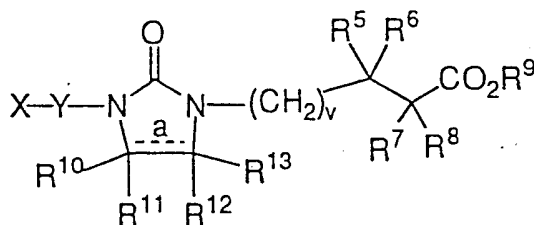
Настоящото изобретение се отнася също до методи за предизвикване антагонизиращ ефект на интегринов рецептор у бозайник, който се нуждае от такъв, чрез въвеждане на съединенията и фармацевтичните препарати на настоящето изобретение.

Настоящото изобретение се отнася също до методи за инхибиране на костната резорбция, рестеноза, атеросклероза, възпаление, вирусно заболяване, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, ангиогенеза, заздравяване на рани, туморен растеж и метастази, чрез прилагане съединенията и фармацевтичните препарати на настоящето изобретение.

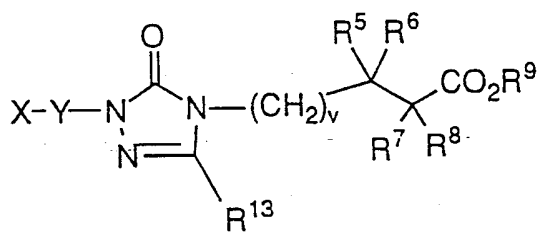
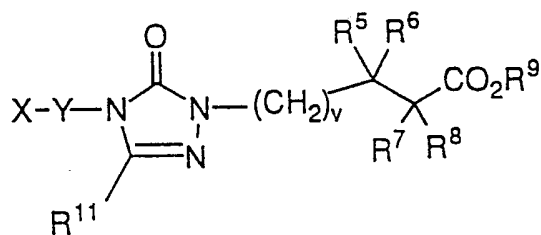
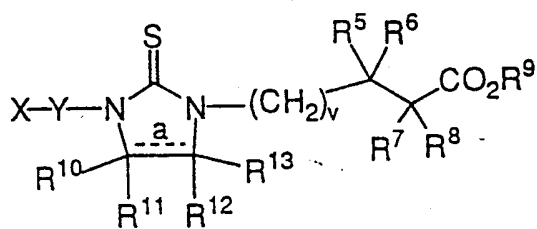
Настоящото изобретение се отнася също до методи за лечение на остеопороза, чрез въвеждане съединенията и фармацевтичните препарати на настоящето изобретение.

ПОДРОБНО ОПИСАНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

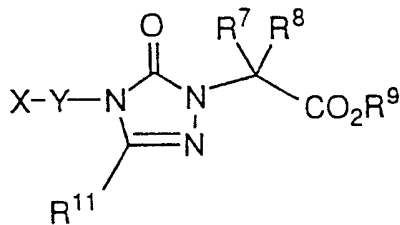
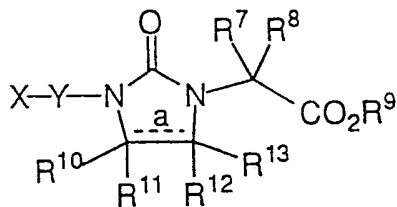
Настоящото изобретение се отнася до съединения приложими като антагонисти на интегринови рецептори. Съединенията на настоящето изобретение са описани със следните структурни формули, избрани от група състояща се от



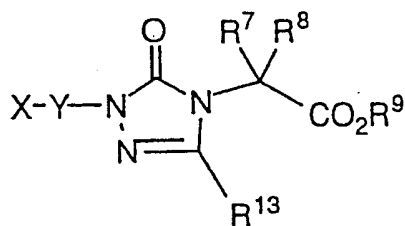
13:07:00



5



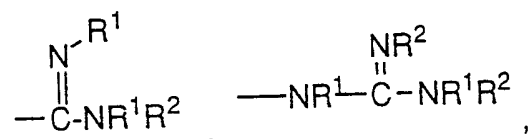
, and



;

където пунктираната линия a представлява единична или двойна връзка, при условие, че когато a представлява двойна връзка, въглеродните атоми с двойно връзка са заместени само с R^{10} и R^{12} ;

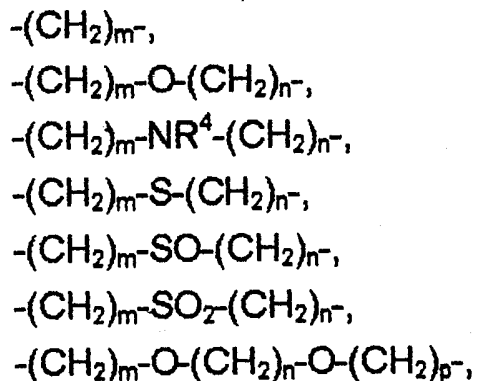
X е избран от група състояща се от

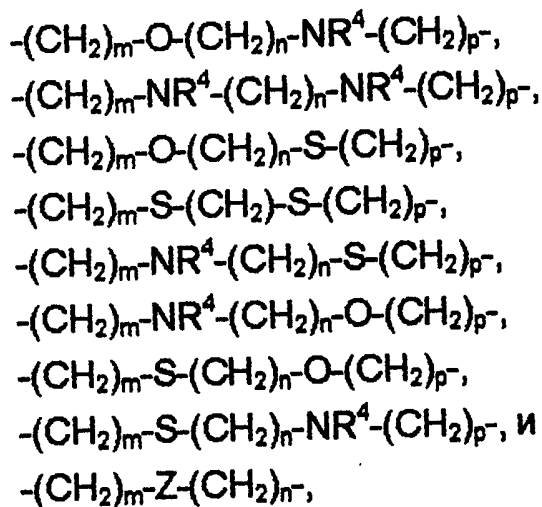


една 5- или 6-членна моноциклична ароматна или неароматна пръстенна система, притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатома, избрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители, и

една 9- до 14-членна полициклична пръстенна система, където един или повече от пръстените са ароматни, и където в полицикличната пръстенна система има 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатома, избрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители;

Y е избран от група състояща се от





където Z е 3- до 10-членна моноциклична или полициклична ароматна или неароматна пръстенна система, притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, подбрани от група състояща се от N, O и S, където 3- до 10-членната моноциклична или полициклична ароматна или неароматна пръстенна система е незаместена или заместена с един или два R^1 заместители, и където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y, различен от R^4 , може да бъде заместен с един или два R^3 заместители; и

където R^1 и R^2 са независимо подбрани от група състояща се от водород, халоген, C_{1-10} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклохетероалкил, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклохетероалкил C_{1-6} алкил, арил, арил C_{1-6} алкил, amino, amino C_{1-8} алкил, C_{1-3} ациламино, C_{1-3} ациламино C_{1-8} алкил, $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_p$ амино, $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_p$ амино C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил, хидроксикарбонил C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкоксикарбонил, C_{1-3} алкоксикарбонил C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил- C_{1-6} алкилокси, хидрокси, хидрокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкил, нитро, циано, трифлуорометил, трифлуорометокси, трифлуороетокси, C_{1-8} алкил-S(O) $_p$, $(\text{C}_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил, C_{1-8} алкилоксикарбониламино, $(\text{C}_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонилокси, $(\text{арил } \text{C}_{1-8} \text{ алкил})_p$ амино, $(\text{арил})_p$ амино, арил C_{1-8}

13.07.00

алкилсулфониламино, и C_{1-8} алкилсулфониламино;
или два R^1 заместители, когато на същия въглероден атом са взети
заедно да образуват една карбонилна група;

всеки R^3 е избран независимо от група състояща се от

водород,

арил,

C_{1-10} алкил,

арил- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_r-S(O)_p-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_r-C(O)-N(R^4)-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_r-N(R^4)-C(O)-(CH_2)_s-$,

арил- $(CH_2)_r-N(R^4)-(CH_2)_s-$,

халоген,

хидроксил,

оксо,

трифлуорометил,

C_{1-8} алкилкарбониламино,

арил C_{1-5} алкокси,

C_{1-5} алкоксикарбонил,

$(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,

C_{1-6} алкилкарбонилокси,

C_{3-8} циклоалкил,

$(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино,

амино C_{1-8} алкил,

ариламинокарбонил,

арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,

аминокарбонил,

аминокарбонил C_{1-8} алкил,

хидроксикарбонил,

хидроксикарбонил C_{1-6} алкил,

13.07.00

$\text{CH}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r$,
арил- $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_r$,
 $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r$,
арил- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_r$,
 C_{1-6} алкокси
арил C_{1-6} алкокси
арил C_{1-6} алкил,
 $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
 $(\text{арил})_p$ амино,
 $(\text{арил})_p$ амино C_{1-6} алкил,
 $(\text{арил } \text{C}_{1-6} \text{ алкил})_p$ амино,
 $(\text{арил } \text{C}_{1-6} \text{ алкил})_p$ амино C_{1-6} алкил,
арилкарбонилокси,
арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
 $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_p$ аминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсульфониламино,
арилсульфониламино,
 C_{1-8} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-6} алкил,
арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,

13.07.00

арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
C₁₋₈ алкилкарбониламино,
C₁₋₈ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилкарбонил,
C₁₋₈ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,

арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбонил, и
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбонил C_{1-6} алкил;

или два R^3 заместители, когато за същия въглероден атом са взети заедно с въглеродния атом, към който те са свързани за да образуват карбонилна група или една циклопропилова група,

където всяка от алкиловите групи на R^3 е незаместена или заместена с един до три R^1 заместители,
и при условие, че всеки R^3 е избран така, че в полученото съединение въглеродният атом или атоми, за които е свързан R^3 , самият той е свързан с не повече от един хетероатом;

всеки R^4 независимо е избран от група състояща се от

водород,

арил,

аминокарбонил,

C_{3-8} циклоалкил,

амино C_{1-6} алкил,

(арил)_pаминокарбонил,

(арил C_{1-6} алкил)_pаминокарбонил,

хидроксикарбонил C_{1-6} алкил,

C_{1-8} алкил,

арил C_{1-6} алкил,

(C_{1-6} алкил)_pамино C_{2-6} алкил,

(арил C_{1-6} алкил)_pамино C_{2-6} алкил,

C_{1-8} алкилсулфонил,

C_{1-8} алкоксикарбонил,

арилоксикарбонил,

13.07.00₃₄

арил C_{1-8} алкоксикарбонил,
 C_{1-8} алкилкарбонил,
арилкарбонил,
арил C_{1-8} алкилкарбонил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил,
аминосулфонил,
 C_{1-8} алкилсулфонил,
(арил) $_p$ аминсулфонил,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосулфонил,
арилсулфонил,
арил C_{1-8} алкилсулфонил,
 C_{1-8} алкилтиокарбонил,
арилтиокарбонил, и
арил C_{1-8} алкилтиокарбонил,

където всяка от алкилните групи на R^4 е незаместена или
заместена с един до три R^1 заместители;

R^5 и R^6 всеки е подбран независимо от група състояща се от

водород,
 C_{1-10} алкил,
арил,
арил-(CH_2) $_r$ -O-(CH_2) $_s$ -,
арил -(CH_2) $_r$ S(O) $_p$ -(CH_2) $_s$ -,
арил-(CH_2) $_r$ -C(O)-(CH $_2$) $_s$ -,
арил-(CH_2) $_r$ -C(O)-N(R^4)-(CH $_2$) $_s$ -,
арил-(CH_2) $_r$ -N(R^4)-C(O)-(CH $_2$) $_s$ -,
арил-(CH_2) $_r$ -N(R^4)-(CH $_2$) $_s$ -,
халоген,
хидроксил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
арил C_{1-5} алкокси,
 C_{1-5} алкоксикарбонил,

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,
C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
C₃₋₈ циклоалкил,
(C₁₋₈ алкил)_pамино,
амино C₁₋₈ алкил,
ариламинокарбинол,
арил C₁₋₆ алкиламинокарбинол,
аминокарбинол,
аминокарбинол C₁₋₆ алкил
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,
HC≡C-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкил-C≡C-(CH₂)_r,
C₃₋₇ циклоалкил-C≡C-(CH₂)_r,
арил-C≡C-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкиларил-C≡C-(CH₂)_r,
CH₂=CH-(CH₂)_r,
C₁₋₈ алкил-CH=CH-(CH₂)_r,
C₃₋₇ циклоалкил-CH=CH-(CH₂)_r,
арил-CH=CH-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкиларил-CH=CH-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкил-SO₂-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкиларил-SO₂-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкокси,
арил C₁₋₆ алкокси,
арил C₁₋₈ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pамино C₁₋₈ алкил,
(арил)_pамино,
(арил)_pамино C₁₋₈ алкил,
(арил C₁₋₆ алкил)_pамино,
(арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,
арилкарбонилокси,

арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
 (C_{1-6} алкил)_pаминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсульфониламино,
 арилсульфониламино,
 C_{1-8} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 арилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилсульфониламино,
 арил C_{1-6} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
 арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 аминакарбониламино C_{1-6} алкил,
 (C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
 (C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 (арил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
 (арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
 (C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (арил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
 (арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилсульфонил,
 C_{1-6} алкилсульфонил C_{1-6} алкил,

арилсулфонил C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилсулфонил,
 арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 арилкарбонил C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 $(арил)_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 $(арил\ C_{1-8}\ алкил)_p$ аминокарбонил, и
 $(арил\ C_{1-8}\ алкил)_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил

или R^5 и R^6 са взети заедно с въглеродния атом, към който са свързани за да образуват карбонилна група, където всяка от алкилните групи на R^5 и R^6 са незаместени или заместени с един до три R^1 заместители, при условие че R^5 и R^6 са подбрани така, че в полученото съединение въглеродният атом, към който R^5 и R^6 са свързани той самият е свързан с не повече от един хетероатом;

R^7 и R^8 са подбрани независимо от група състояща се от
 водород,
 C_{1-10} алкил,
 арил,
 арил- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$,
 арил - $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_r-C(O)-(CH_2)_s-$,

арил-(CH₂)_r-C(O)-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
арил-(CH₂)_r-N(R⁴)-C(O)-(CH₂)_s-,
арил-(CH₂)_r-N(R⁴)-(CH₂)_s-,
халоген,
гидроксил,
C₁₋₈ алкилкарбониламино,
арил C₁₋₅ алкокси,
C₁₋₅ алкоксикарбонил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,
C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
C₃₋₈ циклоалкил,
(C₁₋₆ алкил)_pамино,
амино C₁₋₆ алкил,
ариламинокарбонил,
арил C₁₋₅ алкиламинокарбонил,
аминокарбонил,
аминокарбонил C₁₋₆ алкил
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C₁₋₈ алкил,
HC≡C-(CH₂)_r-,
C₁₋₆ алкил-C≡C-(CH₂)_r-,
C₃₋₇ циклоалкил-C≡C-(CH₂)_r-,
арил-C≡C-(CH₂)_r-,
C₁₋₆ алкиларил-C≡C-(CH₂)_r-,
CH₂=CH-(CH₂)_r-,
C₁₋₈ алкил-CH=CH-(CH₂)_r-,
C₃₋₇ циклоалкил-CH=CH-(CH₂)_r-,
арил-CH=CH-(CH₂)_r-,
C₁₋₆ алкиларил-CH=CH-(CH₂)_r-,
C₁₋₆ алкил-SO₂-(CH₂)_r-,
C₁₋₆ алкиларил-SO₂-(CH₂)_r-,
C₁₋₆ алкокси,

арил C₁₋₆ алкокси,
арил C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pамино,
(арил)_pамино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₆ алкил)_pамино,
(арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,
арилкарбонилокси,
арил C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
(C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонилокси,
C₁₋₈ алкилсулфониламино,
арилсулфониламино,
C₁₋₈ алкилсулфониламино C₁₋₆ алкил,
арилсулфониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсулфониламино,
арил C₁₋₆ алкилсулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
арилоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
C₁₋₈ алкилкарбониламино,
C₁₋₈ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосулфониламино C₁₋₆ алкил,

$(C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминосулфониламино,
 $(C_{1-8} \text{ алкил})$ раминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 $(\text{арил})_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 $(\text{арил } C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминосулфониламино,
 $(\text{арил } C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилсулфонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил
арилсулфонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
арилкарбонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 $(\text{арил})_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 $(\text{арил } C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминокарбонил, и
 $(\text{арил } C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил;
 C_{7-20} полициклил C_{0-8} алкилсулфониламино;

където всяка от алкилните групи на R^7 и R^8 е незаместена или
заместена с един до три R^1 заместители,
при условие, че всеки R^7 и R^8 е избран така че в полученото
съединение въглеродният атом, за който са свързани R^7 и R^8
самият той е свързан с не повече от един хетероатом;

R^9 е избран от група състояща се от

13.07.00

водород,

C₁₋₈ алкил,

арил,

арил C₁₋₈ алкил,

C₁₋₈ алкилкарбонилокси C₁₋₄ алкил,

арил C₁₋₈ алкилкарбонилокси C₁₋₄ алкил,

C₁₋₈ алкиламинокарбонилметилен, и

C₁₋₈ диалкиламинокарбонилметилен;

R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ всеки от които е избран независимо от група
състояща се от

водород,

C₁₋₈ алкил

арил,

халоген,

хидроксил,

аминокарбонил,

C₃₋₈ циклоалкил,

амино C₁₋₆ алкил,

(арил)_pаминокарбонил,

хидроксикарбонил,

(арил C₁₋₅ алкил)_pаминокарбонил,

хидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,

арил C₁₋₆ алкил,

(C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,

(арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₂₋₆ алкил,

C₁₋₈ алкилсулфонил,

C₁₋₈ алкоксикарбонил,

арилоксикарбонил,

арил C₁₋₈ алкоксикарбонил,

C₁₋₈ алкилкарбонил,

арилкарбонил,

арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 (C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил,
 аминосульфонил,
 C_{1-8} алкиламиносульфонил,
 (арил) $_p$ аминосульфонил,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосульфонил,
 C_{1-6} алкилсульфонил,
 арилсульфонил,
 арил C_{1-6} алкилсульфонил,
 арил C_{1-8} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилтиокарбонил,
 арилтиокарбонил,
 арил C_{1-8} алкилтиокарбонил,
 арил- $(CH_2)_rO-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rC(O)-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rC(O)N(R^4)-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rN(R^4)C(O)-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rN(R^4)-(CH_2)_s-$,
 $HC\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $C\equiv C-(C_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 арил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 $CH_2=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 арил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,

арил C_{1-5} алкокси,
 C_{1-5} алкоксикарбонил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонилокси,
(C_{1-6} алкил) $_p$ амино,
аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкокси,
(арил) $_p$ амино,
(арил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино,
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино C_{1-8} алкил,
арилкарбонилокси,
арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
(C_{1-6} алкил) $_p$ аминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсульфониламино,
арилсульфониламино,
 C_{1-8} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилкарбонил,
C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил, и

(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил; или

R^{10} и R^{12} са взети заедно с въглеродните атоми към които те са свързани да образуват 5- до 7- членна моноциклична ароматна или неароматна пръстенна система, притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, избрани от група състояща се от N, O или S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители, и където всяка от алкилните групи на R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} е незаместена или заместена с един до три R^1 заместители;

където

всеки m е независимо цяло число от 0 до 6;

всеки n е независимо цяло число от 0 до 6

всеки p е независимо цяло число от 0 до 2;

всеки g е независимо цяло число от 1 до 3;

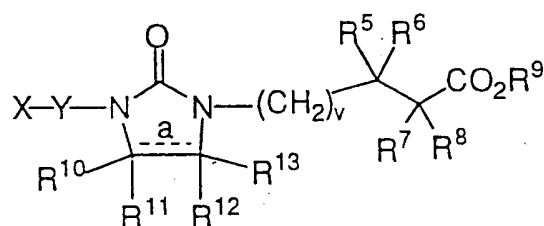
всеки s е независимо цяло число от 0 до 3;

всеки t е независимо цяло число от 0 до 3; и

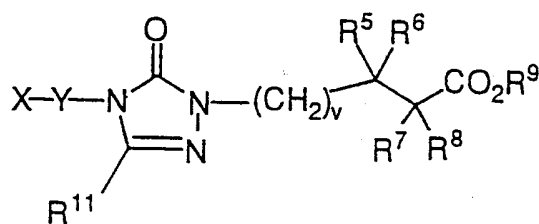
всеки v е независимо цяло число от 0 до 2;

и техни фармацевтично приемливи соли.

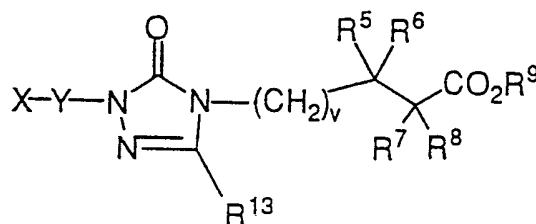
В едно изпълнение на настоящето изобретение, съединенията са описани със следните структурни формули, избрани от група състояща се от



13.07.00

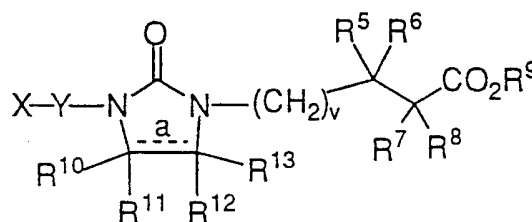


and



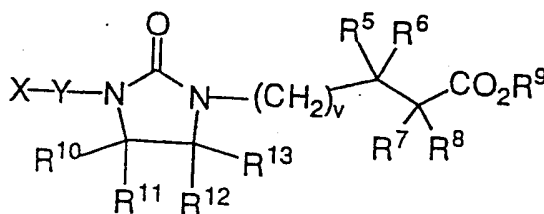
където пунктираната линия a представя единична или двойна връзка, при условие, че когато a представя една двойна връзка, въглеродните атоми с двойната връзка са заместени само с R^{10} и R^{12} .

В един клас на това изпълнение на настоящето изобретение, съединенията са описани със следната структурна формула



където пунктираната линия a представя една единична или двойна връзка, при условие че когато a представлява двойна връзка, въглеродните атоми с двойната връзка са заместени само с R^{10} и R^{12} .

В подклас на този клас на настоящето изобретение, съединенията са описани със следната структурна формула

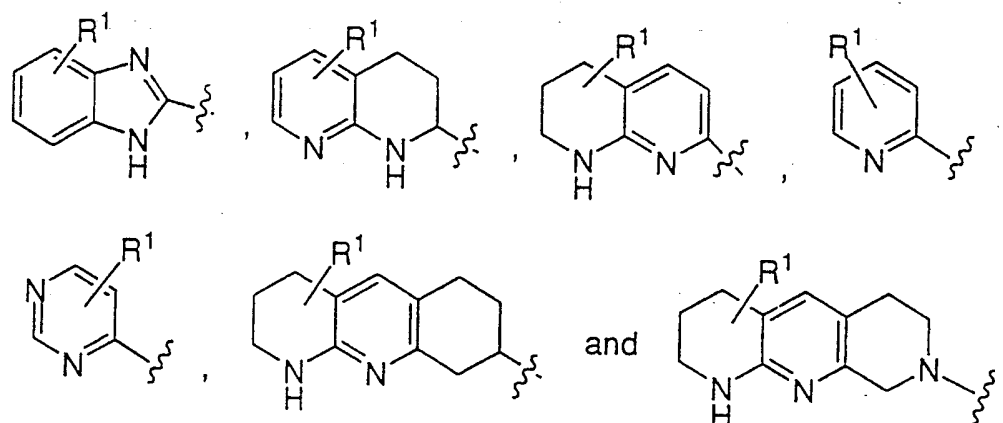


13.07.00

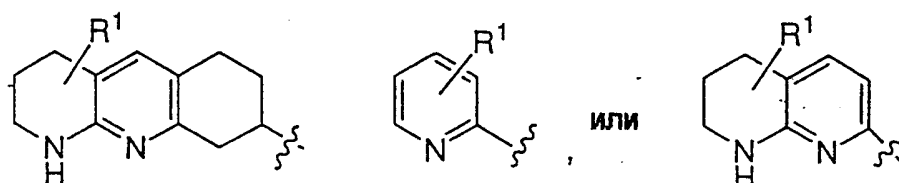
В съединенията на настоящето изобретение, X предпочитано е 6-членна моноциклична ароматна пръстенна система, притежаваща 1 или 2 азотни атома, където всеки пръстеннен въглероден атом е незаместен или заместен с един R^1 заместител, или

една 9- до 14-членна полициклична пръстенна система, където един или повече от пръстените е ароматен и където полицикличната пръстенна система има 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, подбрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители.

По-предпочитано, X е избран от група състояща се от



най-предпочитателно X е



В съединенията на настоящето изобретение, Y предпочитано е избран от група състояща се от

- $(CH_2)_m$,
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_n$,
- $(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n$,
- $(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$,
- $(CH_2)_m-SO-(CH_2)_n$,
- $(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n$,
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p$,
- $(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p$,
- $(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p$, и
- $(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p$,

където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y, различен от R^4 , може да бъде заместен с един или два R^3 заместители.

Предпочитано Y е избран от група състояща се от $(CH_2)_m$, $(CH_2)_m-S-(CH_2)_n$, и $(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n$,

където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y, различен от такъв в R^4 , може да бъде заместен с един или два R^3 заместители.

Най-предпочитано Y е $(CH_2)_m$ или $(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n$ където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y, различен от R^4 , може да бъде заместен с един или два R^3 заместители.

При съединенията на настоящето изобретение, R^1 и R^2 предпочитано са избрани от група състояща се от водород, халоген, C_{1-10} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклохетероалкил, хидрокси, нитро, циано, трифлуорометил и трифлуорометокси.

По-предпочитано, R^1 и R^2 са избрани от група състояща се от водород, халоген, C_{1-10} алкил, C_{3-8} циклоалкил, трифлуорометил и трифлуорометокси.

При съединенията на настоящето изобретение, R^3 предпочитано е избран от група състояща се от

водород,

флуоро,
трифлуорметил,
арил,
C₁₋₈ алкил,
арил C₁₋₆ алкил,
хидроксил,
оксо,
ариламинокарбонил,
арил C₁₋₅ алкиламинокарбонил,
аминокарбонил, и
аминокарбонил C₁₋₆ алкил.

По-предпочитано, R³ е избран от група състояща се от
флуоро,
арил,
C₁₋₈ алкил,
арил C₁₋₆ алкил,
хидроксил,
оксо, и
ариламинокарбонил.

При съединенията на настоящето изобретение, R⁴ предпочитано е избран от група състояща се от
водород,
арил,
C₃₋₈ циклоалкил,
C₁₋₈ алкил,
C₁₋₈ алкилкарбонил,
арилкарбонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
арилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,

арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-8} алкиламинокарбонил,
арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,
арил C_{1-8} алкоксикарбонил, и
 C_{1-8} алкоксикарбонил.

По-предпочитано, R^4 е подбран от група състояща се от
водород,
 C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбонил,
арилкарбонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил,
арилсулфонил, и
арил C_{1-6} алкилсулфонил.

В едно изпълнение на настоящето изобретение, R^5 и R^6 са
подбрани всеки независимо от група състояща се от
водород,
арил,
 C_{1-8} алкил,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_x$,
арил C_{1-6} алкил,
 $CH_2=CH-(CH_2)_x$, и
 $HC\equiv C-(CH_2)_x$.

В един клас на това изпълнение на настоящето изобретение, R^6 е
водород и R^5 е подбран от група състояща се от
водород,
арил,
 C_{1-8} алкил,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_x$,

арил C_{1-6} алкил,
 $CH_2=CH-(CH_2)_x$, и
 $HC\equiv C-(CH_2)_x$.

В подклас на този клас на настоящето изобретение, R^6 , R^7 и R^8 са водород и R^5 е избран от група състояща се от

водород,
арил,
 C_{1-8} алкил,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_x$,
арил C_{1-6} алкил,
 $CH_2=CH-(CH_2)_x$, и
 $HC\equiv C-(CH_2)_x$.

В друго изпълнение на настоящето изобретение, R^7 и R^8 са избрани независимо от група състояща се от

водород,
арил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
арилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилсулфониламино,
арилсулфониламино,
 C_{1-8} алкилсулфониламино C_{1-6} алкил,
арилсулфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,

арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
(C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино, и
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил.

В един клас на това изпълнение на настоящето изобретение, R^8 е водород и R^7 е избран от група състояща се от

водород,
арил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
арилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилсулфониламино,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино,
арилсулфониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-6} алкоксикарбониламино,
ариламинокарбониламино,

13 07 00

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино, и
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино.

В подклас на този клас на настоящето изобретение, R⁵, R⁶, и R⁸ са водород и R⁷ е избран от група състояща се от водород,

арил,

C₁₋₈ алкилкарбониламино,

арил C₁₋₈ алкилкарбониламино,

арилкарбониламино,

C₁₋₈ алкилсулфониламино,

арил C₁₋₈ алкилсулфониламино,

арилсулфониламино,

C₁₋₈ алкоксикарбониламино,

арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино,

ариламинокарбониламино,

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,

(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино

(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино, и

(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино.

При съединенията на настоящето изобретение, R⁹ предпочитано е избран от група състояща се от водород, метил и етил.

По-предпочитано, R⁹ е водород.

При съединенията на настоящето изобретение, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ предпочитано всеки е избран независимо от група състояща се от водород, арил, C₁₋₈ алкил и арил C₁₋₈ алкил.

При съединенията на настоящето изобретение, m предпочитано е цяло число от 0 до 4 и по-предпочитано от 0 до 3.

При съединенията на настоящето изобретение, n предпочитано е цяло число от 0 до 4, по-предпочитано от 0 до 3.

13.07.00

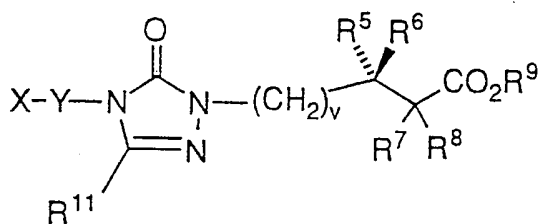
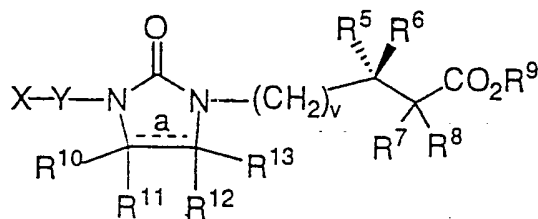
При съединенията на настоящето изобретение, g предпочитано е цяло число от 1 до 2.

При съединенията на настоящето изобретение, s предпочитано е цяло число от 0 до 2.

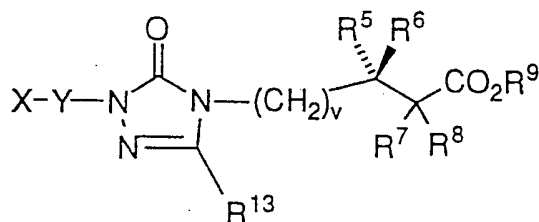
При съединенията на настоящето изобретение, t предпочитано е цяло число от 0 до 2, по-предпочитано от 0 до 1.

При съединенията на настоящето изобретение, v предпочитано е 0.

В някои изпълнения на настоящето изобретение, съединенията съответствуват на формулите със следната означена стереохимия на въглеродния атом, където R^5 и R^6 са свързани :



, and



;

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,7-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,7-тертрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на

3(S)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,
трифлуорацетат сол,

3(S)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,
бис(трифлуороацетат)сол,

3(R)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

13.07.00

3(R)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(4-Метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дигидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дигидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(2-Оксо-2,3-дигидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(4-Етоксиг-3-флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(4-Етоксиг-3-флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(4-Етоксиг-3-флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(5-Етоксиг-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(5-Етоксиг-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(5-Етоксиг-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(5-Гидрокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(5-Гидрокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(5-Гидрокси-пиридин-3-ил)-3-{{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

2(S)-Бензолсульфониламино-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-терагидро-[1,8]нафтидрин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на,

3(R)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-терагидро-[1,8]нафтидрин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на

3-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-терагидро-[1,8]нафтидрин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метоксибензиламино)-
пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксоимидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3(R)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метоксибензиламино)-
пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксоимидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метоксибензиламино)-пиридин-
2-ил]-пропил}-2-оксоимидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-
3(S)-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-
3(R)-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-3-
(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова к-на,

13.07.00

3(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(2-Оксо-2,3-дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3-Оксо-3,4-дихидро-2Н-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3-Оксо-3,4-дихидро-2Н-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(3-Оксо-3,4-дигидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3,4-Дигидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-(3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3,4-Дигидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(3,4-Дигидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дигидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

13.07.00

3-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

13.07.00

3-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(R)-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Бензоксазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(Бензоксазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

и техни фармацевтично приемливи соли.

Следващи илюстрации на настоящето изобретение са съединенията подбрани от група състояща се от

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

13.07.00

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-
2-ил)пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}пропионова
к-на,

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(S)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(R)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2-Флуор-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Флуор-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(5-Хидроксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(5-Хидроксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на,

3(R)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на,

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{3-[3-[6-(4-метоксибензиламино)-
пиридин-2-ил]-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{3-[3-[6-(4-метоксибензиламино)-
пиридин-2-ил]-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-
3(S)-(5-етокси-пиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Амино-пиридин-2-ил)-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-
3(R)-(5-етокси-пиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-
имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-
имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-
(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(R)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-
(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидрофуро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидрофуро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(1H-Имидазол[4,5-c]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(1H-Имидазол[4,5]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Бензоксазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

и техни фармацевтично приемливи соли.

Следващи примери са съединенията

3(S)-(2,3 Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,
бис(трифлуороацетат)сол,

3(S)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

и техни фармацевтично приемливи соли.

За приложение в медицината, солите на съединенията на настоящето изобретение се определят като нетоксични "фармацевтично приемливи соли". Обаче, могат други соли да бъдат използвани за получаване на съединенията, съгласно изобретението или на техни фармацевтично приемливи соли. Солите включени в термина "фармацевтично приемливи соли" се определят като нетоксични соли на съединенията на това изобретение, които се получават главно чрез реагиране на свободната база с подходяща органична или неорганична киселина. Представителни соли включват следните: ацетат, бензолсулфонат, бензоат, бикарбонат, бисулфат, битартарат, борат, бромид, калций, камсилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дихидрохлорид, едетат, едисилат, естолат,

езилат, фумарат, глюсептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, хексилрезорцинат, хидрабамин, хидробромид, хидрохлорид, хидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, баурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсулфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин амониева сол, олеат, оксалат, памоат (ембонат), палмитат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицират, стеарат, сулфат, субацетат, сукцинат, танат, тартарат, теоклат, тозилат, триетийодид и валерат. По-нататък, където съединенията на изобретението имат киселинна част, техните фармацевтично приемливи соли могат да включват соли на алкални метали, напр. натриеви или калиеви соли, соли на алкалоземни метали, напр. калциеви или магнезиеви соли; и соли образувани с подходящи органични лиганди, напр. кватернерни амониеви соли.

Съединенията на настоящето изобретение могат да имат хирални центрове и да се откриват като рацемати, рацемични смеси, диастереоизомерни смеси и като отделни диастереоизомери, или енантиомери с всички изомерни форми, които са включени в настоящето изобретение. Следователно, където едно съединение е хирално, отделните енантиомери или диастереоизомери, съществено свободни от други такива, са включени в обсега на изобретението; по-нататък са включени всички смеси на двата енантиомера. В обсега на изобретението са включени също полиморфи и хидрати на съединенията на настоящето изобретение.

В обсега на изобретението се включват предшественици на лекарствени препарати (про-лекарствени препарати) от съединенията на изобретението. Общо такива про-лекарствени препарати са функционални производни на съединенията на изобретението, които могат направо да се преобразуват *in vivo* в нужното съединение. Така, при методите за лечение на настоящето изобретение, терминът "въвеждане" обхваща лечение на различни състояния описани със съединението, което специфично е показано или със съединение,

което може да не е специфично представено, но което може да се превръща в специфично съединение *in vivo* след въвеждане у пациент. Описани са конвенционални техники за подбор и получаване на подходящи про-лекарствени производни, например, в "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, която е включена тук чрез цитат. Метаболити на тези съединения включват активни видове, получени при въвеждане съединения на изобретението в биологична среда.

Терминът "терапевтично ефективно количество" означава количество от дадено лекарство или фармацевтичен агент, което предизвиква биологичен или медицински отговор в тъкан, система, животно или човек, което е открито от изследовател или клиницист.

Терминът "антагонист на интегринов рецептор", както тук се използва, се отнася до съединение, което се свързва със и антагонизира $\alpha v \beta 3$ рецептора, $\alpha v \beta 5$ рецептора или $\alpha v \beta 6$ рецептора или съединение, което се свързва и антагонизира комбинации от тези рецептори (например, двоен $\alpha v \beta 3 / \alpha v \beta 5$ рецепторен антагонист).

Терминът "костна резорбция", както е използван тук, се отнася до процес, при който остеокласти разграждат костта.

Терминът "алкил" означава неразклонена или разклонена верига алкани с общо един до десет въглеродни атоми, или всякакъв брой в този диапазон (т.е. метил, етил, 1-пропил, n-бутил, s-бутил, t-бутил и т.н.).

Терминът "алкенил" означава неразклонена или разклонена верига алкени с общо един до десет въглеродни атоми, или всякакъв брой в този диапазон.

Терминът "алкинил" означава неразклонена или разклонена верига алкини с общо един до десет въглеродни атома, или всякакъв брой в този диапазон.

Терминът "циклоалкил" означава циклични пръстени на алкани с общо три до осем въглеродни атоми, или всякакъв брой в този

диапазон (т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил, циклохептил или циклооктил).

Терминът "циклохетероалкил", както е използван тук, се отнася до 3- до 8-членен напълно наситен хетероцикличесен пръстен съдържащ един или два хетероатоми избрани измежду N, O или S. Примери за циклохетероалкилови групи включват, но не се ограничават до пиперидинил, пиролидинил, ацетидинил, морфолинил, пиперазинил.

Терминът "алкокси", както е използван тук, се отнася до неразклонени или разклонени алкоксиди с определен брой въглеродни атоми (напр. C₁₋₅ алкокси), или всякакъв брой в този диапазон (т.е. метокси, етокси и т.н.).

Терминът "арил", както е използван тук, се отнася за моноциклическа или полициклическа система, включваща най-малко един ароматен пръстен, където моноциклическата или полициклическата система съдържа 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, избрани измежду N, O или S и където моноциклическата или полициклическата система е незаместена или заместена с една или повече групи, подбрани независимо измежду водород, халоген, C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, арил, арил C₁₋₈ алкил, amino, amino C₁₋₈ алкил, C₁₋₃ ациламино, C₁₋₃ ациламино C₁₋₈ алкил, C₁₋₆ алкиламино, C₁₋₆ алкиламино C₁₋₈ алкил, C₁₋₆ диалкиламино, C₁₋₆ диалкиламино-C₁₋₈ алкил, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкокси C₁₋₆ алкил, хидроксикарбонил, хидроксикарбонил C₁₋₆ алкил, C₁₋₅ алкоксикарбонил, C₁₋₃ алкоксикарбонил C₁₋₆ алкил, хидроксикарбонил C₁₋₆ алкокси, хидрокси, хидрокси C₁₋₆ алкил, циано, трифлуорометил, оксо или C₁₋₅ алкилкарбонилокси. Примери за арил включват, но не се ограничават до фенил, нафтил, пиридил, пиразинил, примидинил, имидазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензоксазолил, индолил, тиенил, фурил, пирил, пиразолил, дихидробензофурил, бензо(1,3)диоксолан, оксазолил, изоксазолил и тиазолил, които са незаместени или заместени с една или повече групи подбрани независимо измежду водород, халоген, C₁₋₁₀ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, арил, арил C₁₋₈ алкил, amino, amino C₁₋₈ алкил, C₁₋₃ ациламино, C₁₋₃

ациламино C_{1-8} алкил, C_{1-6} алкиламино, C_{1-6} алкиламино C_{1-8} алкил, C_{1-6} диалкиламино, C_{1-6} диалкиламино- C_{1-8} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил, хидроксикарбонил C_{1-6} алкил, C_{1-5} алкоксикарбонил, C_{1-3} алкоксикарбонил C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил C_{1-6} алкокси, хидрокси, хидрокси C_{1-6} алкил, циано, трифлуорометил, оксо или C_{1-5} алкилкарбонилокси. Предпочитателно, арилната група е незаместена, моно-, ди-, три- или тетра-заместена с един до четири от гореозначените заместители; по-предпочитано, арилната група е незаместена, моно-, ди- или три-заместена с един до три от гореозначените заместители; най-предпочитателно, арилната група е незаместена, моно- или ди-заместена с един до два от гореозначените заместители.

Навсякъде когато терминът "алкил" или "арил" или техните корени на представката се появяват в името на даден заместител (напр. арил C_{0-8} алкил), ще се интерпретира като включващо онези ограничения дадени по-горе за "алкил" и "арил". Определените номера за въглеродните атоми (напр. C_{1-10}) ще се отнасят независимо от броя въглеродни атоми в даден алкилова или циклична алкилова част или за алкиловата част на един по-голям заместител, в който алкил изглежда като негов корен на представката.

Термините "арилалкил" и "алкиларил" включват една алкилна част, където алкил е както е определено по-горе и включват една арилова част, където арил е както е определено по-горе. Примери за арилалкил включват, но не се ограничават до бензил, флуоробензил, хлоробензил, фенилетил, фенилпропил, флуорофенилетил, хлорофенилетил, тиенилметил, тиенилетил и тиенилпропил. Примери за алкиларил включват, но не се ограничават до толуол, етилбензол, пропилбензол, метилпиридин, етилпиридин, пропилпиридин и бутилпиридин.

При съединенията на настоящето изобретение, два R^1 заместители, когато са при един и същ въглероден атом, могат да

бъдат взети заедно с въглеродния атом, към който са свързани за да образуват карбонилна група.

При съединенията на настоящето изобретение, два R^3 заместители, когато са при един и същ въглероден атом, могат да бъдат взети заедно с въглеродния атом, при който са свързани за да образуват една карбонилна група. В такива случаи, не се прилагат ограниченията, че в полученото съединение въглеродният атом или атоми, към които е свързан R^3 , самият той е свързан за не повече от един хетероатом. Също, при съединенията на настоящето изобретение, два R^3 , когато са при един и същ въглероден атом, могат да бъдат взети заедно с въглеродния атом, към който те са свързани за да образуват циклопропилова група..

При съединенията на настоящето изобретение, R^5 и R^6 могат да бъдат взети заедно с въглеродния атом, към който са свързани да образуват карбонилна група. В такива случаи, не се прилага ограничението, че в полученото съединение въглеродният атом, към който са свързани R^5 и R^6 , самият той е свързан за не повече от един хетероатом.

Когато заместителите R^7 и R^8 включват дефиницията C_0 (напр. C_{0-8} алкил), групата модифицирана от C_0 не е представена в заместителя когато C е нула. Подобно, когато която и да е от променливите m, n, t или v е нула, тогава групата модифицирана от променливата не е представена; напр. когато t е нула, групата " $-(CH_2)_tC=CH$ " е " $-C=CH$ ". В допълнение, заместителят " $(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино" когато p е нула, едно или две, се отнася за amino, C_{1-6} алкиламино и C_{1-6} диалкиламино група, съответно. Когато се предвижда един C_{1-6} диалкиламино заместител, C_{1-6} алкил групите могат да бъдат същите (напр. диметиламино) или различни (напр. $N(CH_3)(CH_2CH_2)$). Подобно, заместителят "(арил) $_p$ амино" или ["(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино"], където p е нула, едно или две, се отнася до amino, ариламино и диариламино група, [или amino, арил C_{1-6} алкиламино или ди-(арил C_{1-6} алкил)амино] съответно, където ариловите [или C_{1-6} алкил] групи в

един диариламино [или ди-(арил C₁₋₆ алкил) амино] заместител могат да бъдат същите или различни.

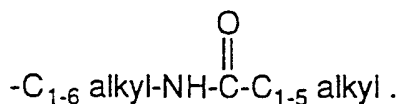
При съединенията на настоящето изобретение, R¹⁰ и R¹² могат да бъдат взети заедно с въглеродните атоми, към които са свързани да образуват една 5- до 7-членна моноциклична ароматна или неароматна пръстенна система притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, подбрани от група състояща се от N, O или S където споменатата 5- до 7-членна моноциклична ароматна или неароматна пръстенна система е незаместена или заместена с един или повече R¹ заместители.

Терминът "халоген" включва йод, бром, хлор и флуор.

Терминът "окси" означава един кислороден (O) атом. Терминът "тио" означава серен (S) атом. Терминът "оксо" означава "=O." Терминът "карбонил" означава "C=O."

Терминът "заместен" трябва да се счита, че включва множество степени на заместване с определен заместител. Където множество заместващи части са представени или претендирани, заместеното съединение може да бъде независимо заместено от една или повече от представените или претендирани части на заместителя, единично или множествено. Като независимо заместен, се означава, че (два или повече) заместителите могат да бъдат еднакви или различни.

Съгласно стандартната номенклатура използвана в това откритие, крайната част на означената странична верига е описана първа, последвана от съседната функционалност към мястото на свързване. Например, C₁₋₅ алкилкорбониламино C₁₋₆ алкил заместител е еквивалентен на



При избор на съединения на настоящето изобретение, специалистът в тази област ще установи, че различните заместители, т.е. X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ и

означенията m, n, p, r, s, t и v, следва да бъдат избрани в съответствие с известните принципи на химичното структурно свързване.

Представителни съединения на настоящето изобретение обикновено показват субмикромоларен афинитет за интегриновите рецептори, по-специално $\alpha v \beta 3$, $\alpha v \beta 5$ и/или $\alpha v \beta 6$ рецептори. Съединения на това изобретение следователно са полезни за лечение на бозайници страдащи от състояние на костите предизвикано или осъществено от повишена костна резорбция, които се нуждаят от такава терапия. Фармакологично ефективни количества от съединенията, включително техни фармацевтично приемливи соли, се въвеждат у бозайник, за инхибиране активността на остеокластите на бозайника.

Съединенията на настоящето изобретение се въвеждат в дози ефективни да антагонизират $\alpha v \beta 3$ рецептора когато е необходимо такова третиране, като например за профилактика или лечение на остеопороза.

Друга илюстрация на изобретението е методът, където антагонизиращият ефект на интегриновия рецептор е $\alpha v \beta 3$ анагонизиращ ефект. Илюстрация на изобретението е методът, при който $\alpha v \beta 3$ антагонизиращият ефект е избран измежду костна резорбция, рестеноза, ангиогенеза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление, вирусно заболяване, туморен растеж или метастази. Предпочитано, $\alpha v \beta 3$ антагонизиращият ефект е инхибиране на костната резорбция.

Пример на изобретението е методът, при който антагонизиращият ефект на интегриновия рецептор е $\alpha v \beta 5$ антагонизиращ ефект. По-специално, $\alpha v \beta 5$ антагонизиращият ефект е избран измежду инхибиране на рестеноза, ангиогенеза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление, туморен растеж или метастази.

Илюстрация на изобретението е метод, при който антагонизиращият интегринов рецептор ефект е двоен $\alpha v \beta 3/\alpha v \beta 5$

антагонизиращ ефект. По-специално, двойният $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ антагонизиращ ефект е избран измежду инхибиране на костна резорбция, рестеноза, ангиогенеза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление, вирусно заболяване, туморен растеж или метастази.

Илюстрация на изобретението е метод, при който антагонизиращият интегринов рецептор ефект е $\alpha\nu\beta 6$ антагонизиращ ефект. По-специално, $\alpha\nu\beta 6$ антагонизиращият ефект е избран измежду инхибиране на ангиогенеза, възпалителен отговор, заздравяване на рани.

Илюстрация на изобретението е метод, при който $\alpha\nu\beta 3$ антагонизиращият ефект е избран измежду инхибиране на костна резорбция, инхибиране на рестеноза, инхибиране на ангиогенеза, инхибиране на диабетна ретинопатия, инхибиране на макулна дегенерация, инхибиране на атеросклероза, възпаление, вирусно заболяване или инхибиране на туморен растеж или метастази. Предпочитано, $\alpha\nu\beta 3$ антагонизиращият ефект е инхибиране на костна резорбция.

По-специално, илюстрация на изобретението е фармацевтичен състав включващ всяко от описаните по-горе съединения и фармацевтично приемлив носител. Друг пример на изобретението е фармацевтичен състав изготвен чрез комбиниране на всяко от описаните по-горе съединения и фармацевтично приемлив носител. Друга илюстрация на изобретението е процес за изготвяне на фармацевтичен състав характеризиращ се с това, че се комбинира всяко от описаното по-горе съединения и фармацевтично приемлив носител.

По-нататък илюстрация на изобретението е метод за лечение и/или профилактика на състояние осъществяван чрез антагонизъм на един интегринов рецептор у бозайник, който се нуждае от него, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайника терапевтично ефективно количество от всяко от описаните по-горе съединения.

количество от всяко от съединенията или всеки от фармацевтичните препарати описани по-горе.

Допълнителни илюстрации на изобретението са методи за лечение на хиперкалцемия или злокачествени заболявания, остеопения дължаща се на костни метастази, периодонтално заболяване, хиперпаратиреоидизъм, периартикуларни ерозии при ревматичен артрит, болест на Page's, индуцирана от имобилизация остеопения и глюкокортикоидно лечение у бозайник, който се нуждае от такова, характеризиращи се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от всяко от съединенията или всеки от фармацевтичните препарати описани по-горе.

По-специално илюстриране на изобретението е приложението на всяко от описаните по-горе съединения при изготвянето на лекарствено средство за лечение и/или профилактика на остеопороза у бозайник, който се нуждае от такова. Следваща илюстрация на изобретението е приложението на всяко от описаните по-горе съединения при изготвянето на лекарствено средство за лечение и/или профилактика на костна резорбция, туморен растеж, раково заболяване, рестеноза, атеросклероза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление, вирусно заболяване и/или ангиогенеза.

Също илюстриращи изобретението са препарати включващи активна съставка подбрана от група състояща се от

- a) органичен бифосфонат или негови фармацевтично приемливи сол или естер,
- b) модулатор на естрогенен рецептор,
- c) цитотоксичен/антипролиферативен агент,
- d) инхибитор на металопротеиназа на матрикса,
- e) инхибитор на епидермален, фибробластен или тромбоцитен растежни фактори
- f) инхибитор на VEGF,
- g) инхибитор на Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie или Tie-1,

13.07.00

h) инхибитор на катепсин К; и

i) инхибитор на пренилиране, като инхибитор на фарнезил трансфераза или геранилгеранил трансферазен инхибитор или двоен фарнези/геранилгеранил трансферазен инхибитор;
и техни смеси.

(вж. B. Millauer et al., "Dominant-Negative Inhibition of Flk-1 Suppresses the Growth of Many Tumor Types in Vivo", Cancer Research, 56, 1615-1620 (1996), която е включена тук чрез цитат).

Предпочитано, активната съставка е подбрана от група състояща се от:

- a) органичен бифосфонат или негови фармацевтично приемливи сол или естер,
- b) модулатор на естрогенен рецептор, и
- c) инхибитор на катепсин К; и техни смеси.

Неограничен брой примери за такива бифосфонати включват алендронат, етидронат, памидронат, ризедронат, ибандронат и техни фармацевтично приемливи соли и естери. Особено предпочитан бифосфонат е алендронат, по-специално алендронат мононатриев трихидрат.

Неограничен брой примери за модулатори на естрогенен рецептор включват естроген, прогестрин, естрадиол, дролоксифен, ралоксифен и тамоксифен.

Неограничен брой примери за цитотоксични/антипролиферативни агенти са таксол, винкристин, винбластин и доксорубицин.

Катепсин К, познат по-рано като катепсин О2, е цистеин протеаза и е описан в PCT International Application Publication No. WO 96/13523, публикувана на 9 май, 1996; U.S. Patent No. 5,501,969, публикувана на 3 март 1996; и U.S. Patent NO. 5,736,357 публикувана на 7 април 1998, всичките включени тук чрез цитат. Цистеин протеази, по-точно катепсини са свързани с известен брой болестни състояния, като туморни метастази, възпаление, артрит и костно ремоделиране.. При киселинни рН, катепсините могат да разграждат тип-1 колаген.

Page's, myositis ossificans, болест на Бехтерев, злокачествена хипекалцемия, метастатично костно заболяване, периодонтално заболяване, холелетиаза, нефролитиаза, уролитиаза, пикочни камъни, втвърдяване на артериите (склероза), артрит, бурсит, неврит и тетания. Повишена костна резорбция може да бъде придружена от патологично повишена калциева и фосфорна концентрация в плазмата, което може да бъде облекчено с това лечение. Подобно, настоящето изобретение може да бъде полезно за повишаване на костната маса у пациенти с дефицит на растежен хормон. Така, предпочитани комбинации са едновременно или редуващо лечение с антагонист на $\alpha_v\beta_3$ рецептора на настоящето изобретение и с растежен хормон secretagogue, по избор включвайки трети компонент съдържащ органичен бифосфонат, за предпочитане алендронат мононатриев трихидрат.

Съгласно метод на настоящето изобретение, отделните компоненти на комбинацията могат да бъдат въвеждани по отделно по различно време в курса на лечение или конкурентно в разделени или единични форми на комбинацията. Следователно настоящето изобретение трябва да бъде разглеждано като обхващащо всички режими на едновременно или редуващо третиране и терминът "въвеждане" трябва да бъде съответно интерпретиран. Трябва да се разбира, че обхвата на комбинациите от съединения на настоящето изобретение с други агенти приложими за лечение на интегрин-медиирани състояния, включва принципно всяка комбинация с всякакъв фармацевтичен състав приложим за лечение на остеопороза.

Както тук е използван, терминът "състав" се предвижда да обхваща продукт съдържащ специфичните съставки в определени количества, както и всеки продукт, който е получен, пряко или непряко, от комбинация с определени ingredienti в определени количества.

Съединенията на настоящето изобретение могат да бъдат въвеждани в дозировки за орално приложение във формата на таблетки, капсули (всяка включваща комбинации със забавено

освобождаване и бързо освобождаване) пилули, прахове, гранули, елексири, тинктури, суспензии, сиропи и емулсии. Подобно, те могат да бъдат въвеждани в интравенозна (болус или инфузия), интраперитонеална, топична (напр. очни капки), подкожна, интрамускулна или трансдермална (напр. пластир) форма, всички форми, които се използват са добре известни на специалистите във фармацевтичната практика. Ефективно, но нетоксично количество от желано съединение може да бъде използвано като $\alpha\text{v}\beta 3$ антагонист.

Режимът на дозировка за приложение съединенията на настоящето изобретение е избран в съответствие с различни фактори включващи тип, вид, възраст, тегло, пол, и медицинско състояние на пациента; тежест на състоянието, което трябва да бъде лекувано; начина на въвеждане; бъбречна и чернодробна функции на пациента; и даденото съединение или сол, които ще бъдат използвани. Общопрактикуващият лекар, ветеринарният лекар и клиницистът могат да определят и предпишат ефективно количество от лекарственото средство необходимо за профилактика, противодействие или задържане прогресирането на състоянието.

Оралните дозировки на настоящето изобретение, когато се прилагат за указаните ефекти; ще варират в границите на около 0.01mg/kg телесно тегло дневно (mg/kg/дневно) до около 100mg/kg/дневно, предпочита се 0.01 до 10 mg/kg/дневно, най-предпочитано 0.1 до 5 mg/kg/дневно. За орално приложение, препаратите се предлагат предпочитано във формата на таблетки съдържащи 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100 и 500 милиграма от активната съставка за симптоматично нагласяне дозировката за пациента, който ще бъде лекуван. Лекарственото средства обикновена съдържа около 0.01 до около 500 mg активна съставка, за предпочитане 1mg до около 100 mg от активната съставка. За интравенозно приложение, най-предпочитаните дозировки са от около 0.1 до около 10 mg/kg/минута при постоянно ниво на инфузията. Преимуществено, съединенията на изобретението

могат да бъдат въвеждани като еднократна дневна доза, или общата дневна доза може да бъде въвеждана на разделени дозировки два, три или четири пъти дневно. По-нататък, предпочитани съединения на изобретението могат да бъдат въвеждани в интраназална форма, чрез топично приложение на подходящи интраназални вехикулуми, или чрез трансдермални начини, като се използват формите за трансдермални кожни пластири добре известни на специалистите в тази област. За въвеждане във формата на трансдермална освобождаваща система, въвежданата доза се предпочита да е непрекъсната пред редуващ се режим на дозировка.

При методите на настоящето изобретение, описаните тук в подробности съединения могат да образуват активна съставка и обикновено се въвеждат смесени с подходящи фармацевтични разредители, ексципиенти или носители (общо означавани тук като материали "носители") подбрани подходящо по отношение предвидената форма за въвеждане, която е за орално приложение таблетки, капсули, елексири, сиропи и подобни, които са в съответствие със стандартната фармацевтична практика.

Например, за орално приложение във формата на таблетки или капсули, активният лекарствен компонент може да бъде комбиниран с орален, нетоксичен, фармацевтично приемлив, инертен носител като лактоза, скорбяла, захароза, глюкоза, метил целулоза, магнезиев стеарат, двукалциев фосфат, калциев сулфат, манитол, сорбитол и подобни; за орално приложение в течна форма, лекарствените компоненти могат да бъдат комбинирани с нетоксичен, фармацевтично приемлив инертен носител като етанол, глицерол, вода или подобни. Освен това, когато е желано или необходимо, подходящи свързващи компоненти, лубриканти, разграждащи агенти и оцветяващи агенти могат да бъдат включени в сместа. Подходящи свързващи вещества включват скорбяла, желатин, естествени захари като глюкоза или бета-лактоза, царевични подсладители, естествени или синтетични гumi като акация, трагакант или натриев алгинат,

карбоксиметил целулоза, полиетилен гликол, восъци и подобни. Лубрикантите използвани при тези форми на дозировка включват натриев олеат, натриев стеарат, магнезиев стеарат, натриев бензоат, натриев ацетат, натриев хлорид и подобни. Дезинтеграторите включват, без да се ограничават до, скорбяла, метил целулоза, агар, бентонит, ксантан гума и подобни.

Съединенията на настоящето изобретение могат също да бъдат въвеждани във формата на системи освобождаващи липозоми, като малки униламеларни мехурчета, големи униламеларни мехурчета и мутиламеларни мехурчета. Липозомите могат да бъдат формирани от различни фосфолипиди, от холестерол, стеариламин или фосфатидилхолини.

Съединенията на настоящето изобретение могат да бъдат освобождавани с помощта на моноклонални антитела като индивидуални носители, за които молекулите на съединението са свързани. Съединенията на настоящето изобретение могат също да бъдат свързани с разтворими полимери като прицелни лекарствени носители. Такива полимери могат да включват поливинил-пиролидинон, пиран кополимер, полихидроксипропилметакриламид-фенол, полихидроксietиласпартамид-фенол, или полиетиленоксид-полилизин заместен с палмитоилови остатъци. По-нататък, съединенията на настоящето изобретение могат да бъдат свързани с един клас биоразграждащи полимери полезни за постигане контролирано освобождаване на лекарството, например, полимлечна киселина, полигликолова киселина, кополимери на полимлечната и полигликоловата киселина, полиепсилон капролактон, полихидроксимаслена киселина, полиортоестери, полиацетали, полихидропирани, полицианоакрилати и кръстосано свързани или амфипатни блок кополимери на хидрогелове.

В схемите и примерите по-долу, различните символи на реагентите и съкращенията имат следното значение:

13.07.00

AcOH:	Оцетна киселина
BH ₃ · DMS :	Боран · диметилсулфид
BOC(Вос):	t-Бутилоксикарбонил..
BOP:	Бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)-фосфониев хексафлуорофосфат.
CBZ(Cbz):	Карбобензилокси или бензилоксикарбонил.
CDI:	Карбонилдиимидазол.
CH ₂ Cl ₂ :	Метилен хлорид
CH ₃ CN:	Ацетонитрил.
CHCl ₃ :	Хлороформ.
DBA:	Бис(добензилидин)ацетон.
DEAD:	Диетил азодикарбоксилат.
DIAD:	Диизопропил азодикарбоксилат.
DIBAH или	
DIBAL-H:	Диизобутилалуминиев хидрид.
DIPEA:	Диизопропилетиламин.
DMAP:	4-Диметиламинопиридин.
DME:	1,2-Диметоксиетан.
DMF:	Диметилформамид.
DMSO:	Диметилсулфоксид.
DPPF:	1,1'-бис(дифенилфосфино)фероцен.
DPFN:	3,5-Диметил-1-пиразолилформамидин нитрат
EDC:	1-(3-Диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид . HCl
EtOAc:	Етил ацетат.
EtOH	Етанол.
HAc:	Оцетна киселина.
HOAT:	1-Хидрокси-7-азабензотриазол.
HOBT:	1-Хидроксибензотриазол.
IBCF:	Изобутилхлороформат.
LDA:	Литиев диизопропиламид.
MeOH:	Метанол.
MMNG:	1,1-метил-3-нитро-1-нитрозогуанидин.

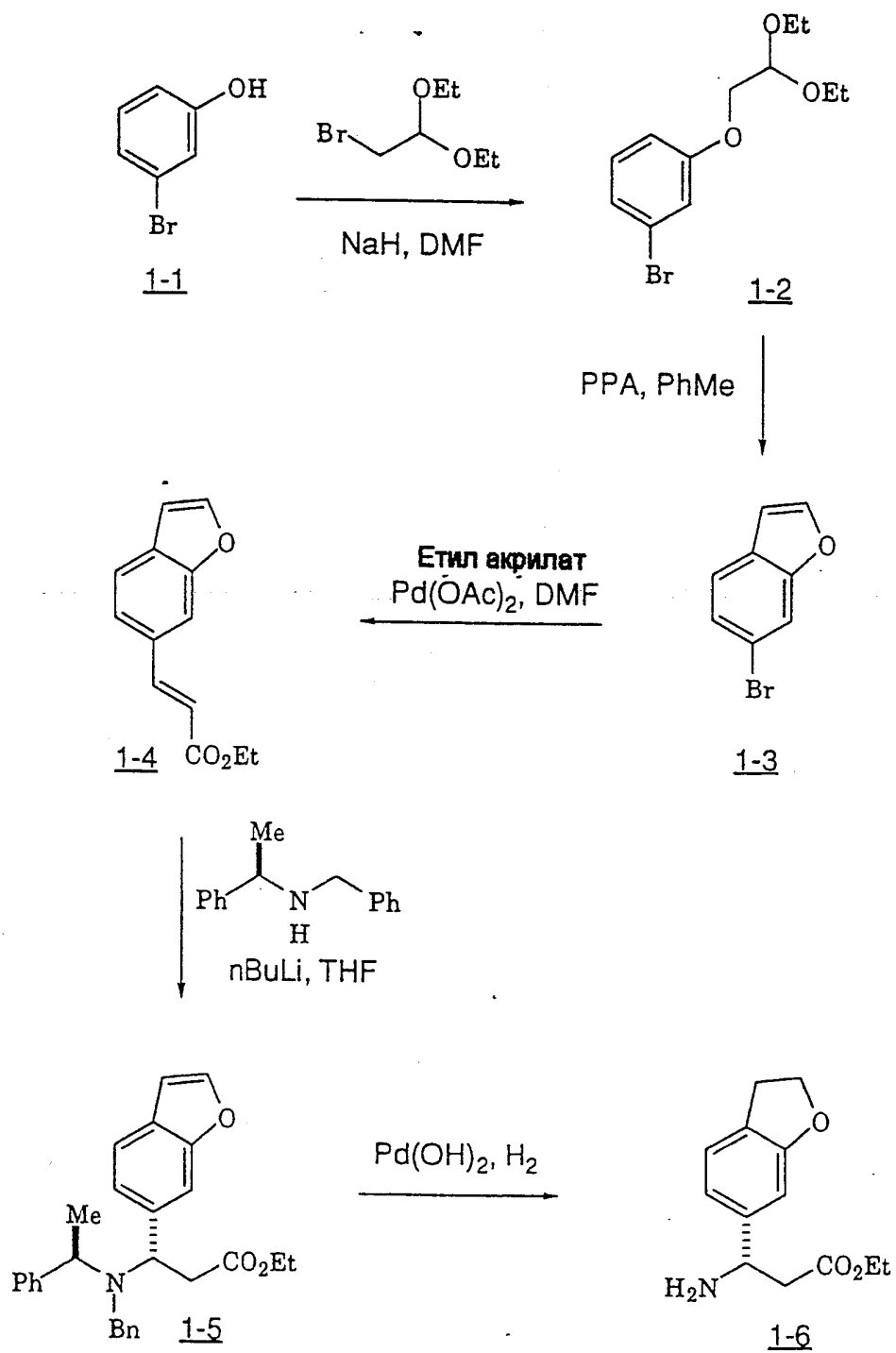
Net ₃ :	Триетиламин.
NMM:	N-метилморфолин.
PCA . HCl:	Пиразол карбоксамидин хидрохлорид.
Pd/C:	Паладий върху активен въглен катализатор
Ph:	Фенил.
pTSA:	p-Толулосулфонова киселина.
TEA:	Триетиламин.
TFA:	Трифлуорооцетна киселина.
THF:	Тетрахидрофуран.
TLC:	Тънкослойна хроматография
TMEDA:	N,N,N',N'-Тетраметилетилендиамин.
TMS:	Триметилсилил.

Новите съединения на настоящето изобретение могат да бъдат изготвени според процедурата на следващите схеми и примери, като се използват подходящи материали и по-нататък са илюстрирани със следните специфични примери. Съединенията илюстрирани в примерите обаче не са обяснени като формиращи единствен вид, който е разгледан в изобретението. Следващите примери по-нататък илюстрират подробности за получаване съединенията на настоящето изобретение. Специалистът в тази област ще разбере, че известни вариации в условията и процесите на следващите препаративни процедури могат да бъдат използвани за получаване на тези съединения. Всички температури са градуси по Целзий, ако не е специално означено..

Следните Схеми и Примери описват процедури за получаване на представителни съединения описани в подробности в PCT International Application Publication Nos. WO95/32710, публикувана на 7 декември 1995, и WO95/17397, публикувана на 29 юни 1995, като и двете са включени тук чрез цитат в тяхната цялост, в съгласие с откритието съдържащо се тук, специалистът в тази област може непосредствено да изготви допълнителни съединения на настоящето изобретение

претендирани тук. В допълнение, за обобщение описващо синтеза на β -аланини, които могат да бъдат използвани като С-край на съединенията на настоящето изобретение, виж Cole, D.C., *Recent Stereoselective Synthetic Approaches to β -Amino Acids*, *Tetrahedron*, 1994, 50, 9517-9582; Juaristi, E. et al., *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, *Aldrichimica Acta*, 1994, 27, 3. В частност, синтеза на 3-метил- β -аланин проучена в Duggan, M.F. et al., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 3332-3341] 3-етинил- β -аланин проучена в Zablocki, J.A., et al., *J. Med. Chem.*, 1995, 38, 2378-2394; 3-(пиридин-3-ил)- β -аланин е проучена в Rico, J.C. et al., *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 7948-7951; и 2-амино- и 2-тозиламино- β -аланини са проучени в Xue, C.-B. et al., *Biogr. Med. Chem. Letts.*, 1996, 6, 339-344. Цитатите описани в този параграф са включени също тук чрез цитат в тяхната цялост.

52



13.07.00

1-Бромо-3-(2,2-диетокси-етокси)бензол (1-2)

Към суспензия от NaH (2.77 g, 115.5 mmol) в DMF (100 ml) при 0°C е добавян разтвор от 3-бромофенол 1-1 DMF (40 ml) за 40 минути. След като привърши добавката, разтворът е разбъркван за още 30 минути. След това разтворът е третиран с чист бромоацеталдехид диетил ацетал (17.36 g, 115.6 mmol). Разтворът е загряван на 100°C за 8 часа, охлаждан до стайна температура и екстрахиран с Et₂O (3 x 200 ml). Обединените органични екстракти са измивани с 10% воден разтвор на NaOH (100 ml) и наситен разтвор на натриев хлорид (100 ml), изсушавани са над MgSO₄, филтрувани са и са концентрирани до получаване на 1-2 като жълто масло.

TCL R_f = 0.4 (10% етил ацетат/хексани).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.05 (m, 3H), 6.85 (d, 1H), 4.81 (t, 1H, J=6.8 Hz), 3.99 (d, 2H, J=6.8 Hz), 3.71 (m, 4H), 1.22 (t, 6H, J=7.1 Hz).

6-Бромо-бензофуран (1-3)

Към разтвор от ацетал 1-2 в толуол (200 ml) е добавена полифосфорна киселина (20 g). Двухазната смес е загрявана до 100°C и разбърквана при тази температура за 4 часа. Сместа е охлаждана до стайна температура, изливана върху лед и екстрахирана с Et₂O (2 x 200 ml). Обединените органични екстракти са измивани с наситен воден разтвор на NaHCO₃ и наситен разтвор на NaCl. Разтворът е изсушаван над MgSO₄, филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистван с flash хроматография (100% хексани) за получаване на продукта 1-3 като жълто масло.

TCL R_f = 0.3 (100% хексани).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.46 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, J=8.1, 1.5 Hz), 6.75 (dd, 1H, J=7.1, 0.9 Hz).

3-Бензофуран-6-ил-акрилова киселина етил естер (1-4)

Смес от 6-бromo-бензофуран 1-3 (1.74g, 8.79 mmol), етил ацетат (1.09 g, 10.98 mmol), Pd(OAc)₂ (0.099g, 0.44 mmol), три-о-толилфосфин (0.268 g, 0.880 mmol), и натриев ацетат (3.60 g, 43.9 mmol) в DMF (10ml) е загрявана на 100°C в затворена епруветка за 4 часа. Сместа е охлаждавана до стайна температура, разреждана с вода и екстрахирана с Et₂O (2 x 40 ml). Обединените органични екстракти са измивани с наситен р-р на NaCl (30 ml), изсушавани над MgSO₄, филтрувани и концентрирани. Остатъкът е пречистваан с flash хроматография (10% етил ацетат/хексани) за получаване на естер 1-4 като нечисто бяла твърда маса.

TCL R_f = 0.3 (10% етил ацетат/хексани).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 7.68 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.43 (dd, 1H, J=9.0, 1.5 Hz), 6.78 (m, 1H), 6.47 (d, 1H, J=15.9 Hz), 4.27 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.34 (t, 3H, J=7.2 Hz).

3(S)-Бензофуран-6-ил-3-[бензил-(1(R)-фенетил)-амино]-пропионова киселина етилов естер (1-5)

Разтвор на N-бензил-α-(R)-метилбензиламин (1.32 g, 6.30 mmol) в THF (25 ml) при 0°C е третиран с n-BuLi (2.52 ml от 2.5 M разтвор в хексани). Полученият разтвор е разбъркван при 0°C за 30 минути и след това охлаждаан до -78°C. Добавян е разтвор на акрилат 1-4 (0.681 g, 3.15 mmol) в THF (5ml). След разбъркване за 15 мин. при -78°C, е добавян наситен воден разтвор на NH₄Cl (5 ml) и студената водна баня е отстранявана. Сместа е загрявана до стайна температура и екстрахирана с Et₂O (2x 40 ml). Обединените органични екстракти са измивани с наситен р-р на NaCl (30 ml), изсушавани над MgSO₄, филтрувани и концентрирани. Остатъкът е пречистваан с flash хроматография (10% етил ацетат/хексани) за получаване на β-аминоестер 1-5 като жълто масло.

TLC R_f = 0.8 (10% етанол/дихлорметан).

13.07.00

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 7.58 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.22 (m, 9H), 7.59 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.91 (q, 2H, $J=7.1$ Hz), 3.72 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.21 (d, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.03 (t, 3H, $J=7.1$ Hz).

3(S)-Амино-3-(2,3-дихидро-бензофуран-6-ил)-пропионова киселина етилов естер (1-6)

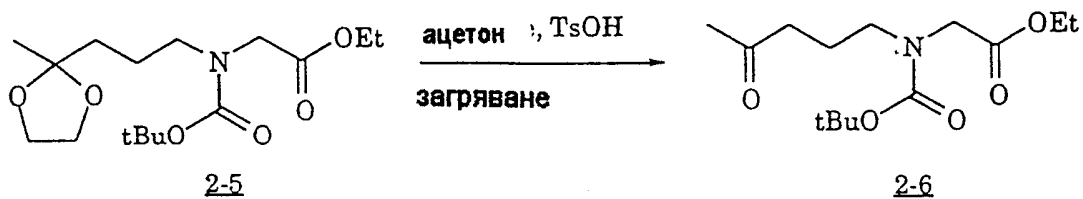
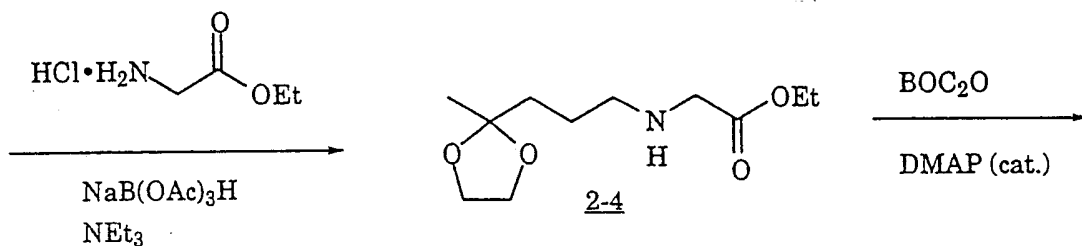
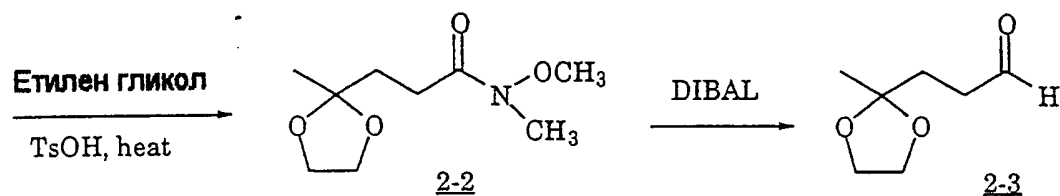
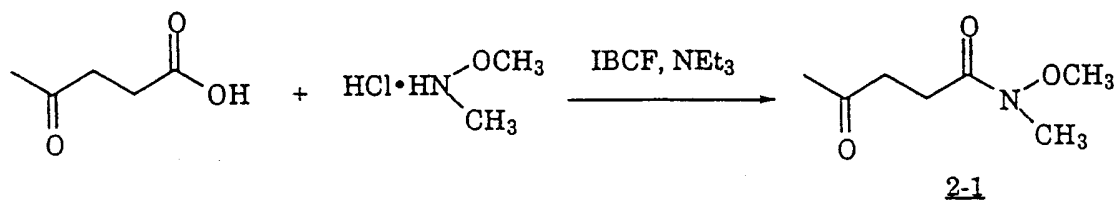
Смес от дибензиламин 1-5 (1.19 g, 2.78 mmol) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$ (26 ml/3ml/1.0 ml) е дегазирана с аргон и третирана с $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1.19 g). Сместа е поставяна при 1atm H_2 . След разбърквае за 18 часа, сместа е разреждана с EtOAc и филтрувана през целит. Филтратът е концентриран и остатъкът е пречистен с flash хроматография (10% етил ацетат/дихлорметан) за получаване на естер 1-6 като бяла твърда маса.

TLC R_f = 0.25 (10% етанол/дихлорметан).

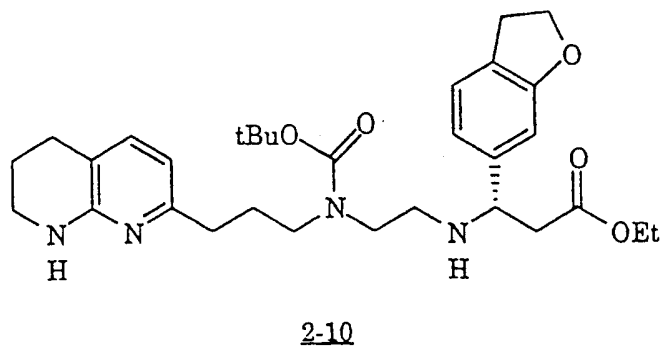
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) като трифлуороацетатна сол: δ 7.25 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 6.88 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.12 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.11 (t, 3H, $J=7.2$ Hz).

13:07:00⁹⁶

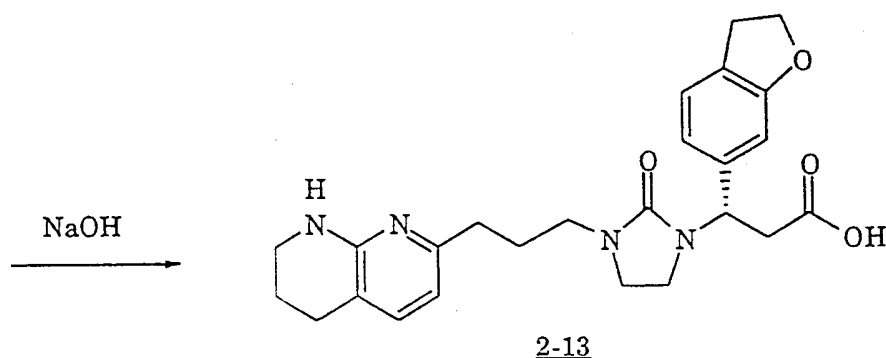
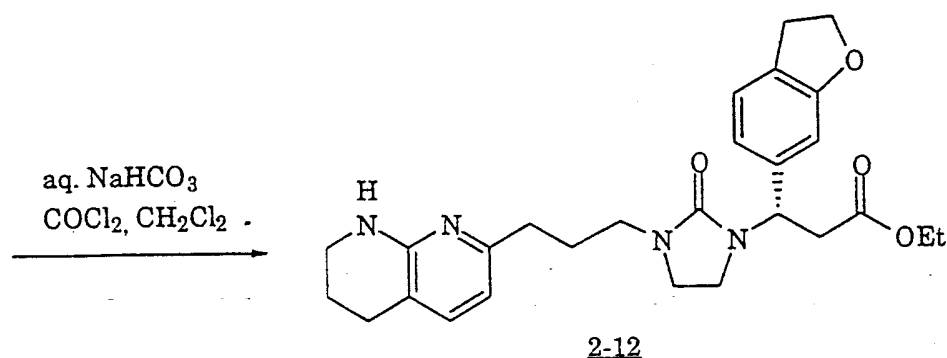
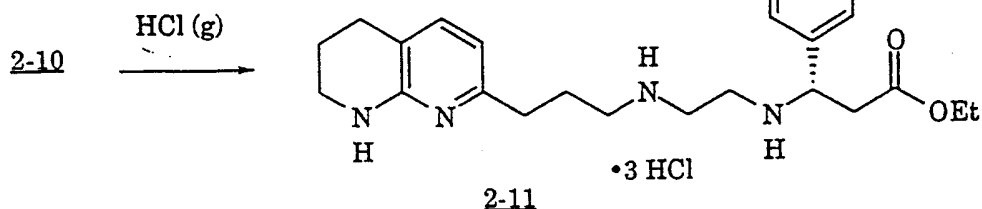
CHEMA 2



CXEMA 1



13.07.00



4-Оксо-пентаноева киселина метокси-метил-амид (2-1)

Към разбъркан разтвор от левулинова киселина (30 g, 0.258 ml) в CHCl_3 (850 ml) при 0°C е добавен триетиламин (43.2 ml, 0.310 mol), последван от изобутил хлороформат (37 ml, 0.284 mol) в продължение на 15 минути. След 30 минути е добавян триетиламин (57.6 ml, 0.413 mol), последван от N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (37.8 g, 0.387 mol) на 5 порции за 5 минути. Последва

обилно отделяне на мехури и сместа е оставяна да се затопли до стайна температура и разбърквана за 1 час. Чрез ротационно изпаряване при намалено налягане сместа е редуцирана до влажна твърда маса, разбъркана като мътилка в 500 ml EtOAc и измита с 10% K_2CO_3 , с наситен разтвор на NaCl и изсушена над Na_2SO_4 . Отстраняването чрез изпаряване на разтворителя води до получаване на 2-1 като жълто масло.

TLC Rf = 0.42 (силикагел, 1:1 хлороформ/етил ацетат).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.74 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.65-2.95 (m, 4H), 2.21 (s, 3H).

N-метокси-N-метил-3-(2-метил-[1,3]диоксолан-2-ил)-пропионамид (2-2)

Към разтвор 2-1 (38 g, 0.239 mol) в 500 ml бензол е добавен етилен гликол (17.3 ml, 0.310 mol) и p-толуолсулфонова киселина (1g). Сместа е загрявана с обратен хладник за 2 часа с ацеотропно отстраняване на водата. След охлаждане, разтворът е измиван с 200 ml наситен p-p на $NaHCO_3$, наситен p-p на NaCl и изсушена над Na_2SO_4 . Отстраняването чрез изпаряване на разтворителя води до получаване на 2-2 като жълто масло.

TLC Rf = 0.62 (силикагел, етилацетат).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (t, 2H, J=8 Hz), 2.00 (t, 3H, J=6 Hz) 1.33 (s, 3H).

3-(2-Метил-[1,3]диоксолан-2-ил)-пропионалдехид (2-3)

Към разтвор на 2-2 (44.74 g, 0.22 mol) в 400ml THF при $-78^\circ C$ е добавян DIBAL (264 ml 1M в хексани, 0.264 mol) за 10 минути. След разбъркване за 1 час са добавяни 350 ml 1.0 M сол на Rochelle и 300 ml етер последвано от отстраняване на охлаждащата баня. След разбъркване за 1 час, органичната част е отделяна и изсушавана над Na_2SO_4 . Отстраняването чрез изпаряване на разтворителя води до получаване на 2-3 като безцветно масло.

TLC Rf = 0.80 (силикагел, етил ацетат).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (s, 1H), 3.50 (d, 1H, $J=16$ Hz), 2.61 (d, 1H, $J=21$ Hz), 2.48 (m, 1H), 2.07 (t, 1H, $J=7$ Hz), 1.33 (s, 3H).

[3-(2-Метил-[1,3]диоксолан-2-ил)-пропиламино]-оцетна киселина етилов естер (2-4)

Към разтвор на 2-3 (31.7 g, 0.22 mol) в 1000 ml 1,2-дихлороетан на 0°C са добавени глицин етилов естер хидрохлорид (61.5 g, 0.44 mol), триетиламин (107 ml, 0.77 mol), и $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (65.3 g, 0.308 mol). Сместа е оставена да се затопли до стайна температура и е разбърквана за 15 часа. Сместа е изпарена до една трета от началния обем, разреждана е с EtOAc и след това е измита с 10% K_2CO_3 , наситен разтвор на NaCl и е изсушена над Na_2SO_4 . След отстраняване чрез изпаряване на разтворителя, остатъкът е хроматографиран (силика гел, 1:1 хлороформ/етил ацетат, последвани от 5% MeOH/етил ацетат) за получаване на 2-4 като жълто масло.

TLC Rf = 0.40 (силика гел, етил ацетат).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.01 (br s, 1H), 4.21 (m, 3H), 4.03 (d, 1H, $J=5$ Hz), 3.93 (m, 4H), 2.62 (t, 2H, $J=8$ Hz), 1.53-1.67 (m, 4H), 1.29 (m, 6H).

{Терц-бутоксикарбонил-[3-(2-метил-[1,3]диоксолан-2-ил)-пропил]-амино}-оцетна киселина етилов естер (2-5)

Към разтвор на 2-4 (24 g, 0.104 mol) в 100 ml THF са добавени незначително количество DMAP, 20 капки триетиламин и BOC_2O (23.8 g, 0.109 mol). След 4 часа, отстраняване чрез изпарение на разтворителя дава 2-5 като безцветно масло.

TLC Rf = 0.38 (силикагел, 30% етил ацетат/хексан).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , смес от ротамери) δ 4.22 (m, 3H), 3.93 (m, 4H),

3.27 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.51 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (m, 4H).

[Терц-бутоксикарбонил-(4-оксо-пентил)-амино]-оцетна киселина етилов естер (2-6)

Към разтвор на 2-5 (35 g, 0.1 mol) в 600 ml ацетон е добавена р-толуолсулфонова киселина (1g). Сместа е загрявана на обратен хладник за 2 часа. След охлаждане, сместа е изпарявана до една пета от началния обем, разреждана е с EtOAc, след това е измивана с наситен р-р на NaHCO₃, наситен р-р на NaCl и е изсушавана над Na₂SO₄. Отстраняване чрез изпарение на разтворителя дава 2-6 като жълто масло.

TLC R_f = 0.31 (силикагел, 30% етил ацетат/хексан).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, смес от ротамери) δ 4.20 (m, 2H), 3.92 (s, 0.85H), 3.83 (s, 1.15 H), 3.3 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.51-1.42 (3s, 9H), 1.28 (m, 3H).

[Терц-бутоксикарбонил-(3-[1,8]нафтиридин-2-ил-пропил)-амино]-оцетна киселина етилов естер (2-7)

Разтвор на 2-6 (28 g, 97.4 μmol), 2-амино-3 формилпиридин (15.5 g, 127 μmol), пролин (11.2 g, 97.4 μmol) в етанол (250 ml) е загряван на обратен хладник за 15 часа. След охлаждане и изпаряване, остатъкът е хроматографиран (силикагел, 1:1 хлороформ/етил ацетат) за получаване на 2-7 като жълто масло.

TLC R_f = 0.41 (силикагел, 70:25:5 хлороформ/етил ацетат/метанол)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 4.17 (q, 2H, 7Hz), 3.9 (2s, 2H), 3.43 (q, 2H, J=7 Hz), 3.07 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.25 (m, 3H).

[Терц-бутоксикарбонил-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-амино]-оцетна киселина етилов естер(2-8)

Разтвор на 2-7 (24.3g, 65.1 mmol), платинов окис (4g) и етанол (130 ml) е разбъркван под балон с водород газ за 6 часа. След филтруване и изпаряване, остатъкът е хроматографиран (силикагел, етил ацетат) за получаване на 2-8 като жълто масло.

TLC RF = 0.35 (силика гел, 70:25: хлороформ/етил ацетат/метанол)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (d, 1H, $J=6$ Hz), 6.37 (m, 1H), 4.74 (brs, 1H), 4.18 (q, 2H, $J=7$ Hz), 3.9 (2s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 1.43 (m, 9H), 1.26 (m, 3H).

[(Метокси-метил-карбамоил)-метил]-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-карбамова киселина терц-бутил естер
(2-9)

Към разтвор на 2-8 (1.49g, 3.96 mmol) в етанол 98 ml) е добавена NaOH (4.36 ml 1M разтвор във вода, 4.36 mmol). След разбъркване за 1 час на 50°C , е добавяна HCl (4.75 ml от 1M разтвор във вода, 4.75 mmol) и сместа е изпарявана до получаване на масловиден остатък. Остатъкът е изпаряван от етанол 3 пъти и след това от ацетонитрил три пъти, при което се получава жълта твърда кора, която е изсушена под вакуум от $<2\text{mm Hg}$ за 2 часа. След това остатъкът е разтворен като мътилка във хлороформ (15ml) и са добавени триетиламин (2.75 ml, 19.8 mmol), N,O-диметилхидроксиламин хидрохлорид (0.772g, 7.92 mmol), HOBT (1g) и EDC (0.91 g, 4.75 mmol). След разбъркване в продължение на 15 часа, сместа е изпарявана до сухо и остатъкът е разтварян като мътилка в EtOAc, измиван с наситен р-р на NaHCO_3 , наситен р-р на NaCl и изсушен над Na_2SO_4 . Отстраняването чрез изпаряване на разтворителя води до получаване на 2-9 като жълто масло.

TLC Rf = 0.49 (силикагел, 70:25:5 хлороформ/етил ацетат/метанол)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.81 (br s, 1H), 3.69, (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 2.64 (2m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.44 (m, 9H).

{Терц-бутоксикарбонил-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-амино}-ацеталдехид (2-9A)

Към разбъркван разтвор на 2-9 (11.0 g, 28.0 mmol) и THF (300 ml) при -78°C е добавен DIBAL (1.0M/хексани, 42 ml, 42 mmol) на капки в продължение на 20 минути. След 1 час са добавени 300 ml 1.0M Rochell's сол, след което е отстранена охлаждащата баня. Сместа е разбърквана в продължение на един час и след това е разреждана с Et_2O . След 30 минути разбъркване, органичната част е отделяна и изсушена над MgSO_4 . Отстраняване чрез изпаряване на разтворителя води до получаване на суров алдехид 2-9A като безцветно масло.

TLC R_f = 0.34 (силикагел, 75:25:5 хлороформ/ EtOAc / MeOH).

3(S)-(2-{Терц-бутоксикарбонил-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-амино}-етиламино)-3-(2,3-дихидро-бензофуран-6-ил)-пропионова киселина етилов естер (2-10)

Смес от суров алдехид 2-9A (9.1 mmol), 1-6 (3.2 g, 11.8 mmol), праховидни молекулни сита (3g) и DCE (100ml) е разбърквана за 30 минути. Сместа е охлаждаема до 0°C и е добавян $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (2.7g, 12.7 mmol). След един час реакционната смес е разреждана с EtOAc и след това измивана с 10% K_2CO_3 , наситен р-р на NaCl и изсушавана над MgSO_4 . След отстраняване чрез изпаряване на разтворителя, остатъкът е хроматографиран (силикагел, 1-3% $[\text{10:10:1 EtOH/NH}_4\text{OH/H}_2\text{O}]/50:50$ хлороформ/етил ацетат) за получаване на 2-10 като жълто масло.

TLC R_f =0.23 (силикагел, 5% $[\text{10:10:1 EtOH/NH}_4\text{OH/H}_2\text{O}]/50:50$ хлороформ/етил ацетат).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J =7.3 Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.31 (d, J =7.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.55 (t, J =8.6 Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.00 (t, J =6.1 Hz, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.16 (m, 6H), 2.68 (t, J =6.4 Hz, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.48 (t, J =7.6 Hz, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (m, 3H).

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропиламино]-етиламино}-пропионова киселина етилов естер (2-11)

HCl газ е продухан бързо през разтвор от 2-10 (4.0g, 7.2 mmol) в диоксан (160 ml) на 0°C за 10 минути. След 30 минути, разтворът е очистен с аргон за 30 минути. Разтворът е концентриран за получаване амин 2-11 като жълта твърда маса.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.56 (d, J=6.1 Hz, 1H) q 4.58 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 3.19 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (m, 5H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H).

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина етилов естер (2-12)

Към разбърквана смес от 2-11 (11.8 mmol), CH₂Cl₂ (3 ml) и 20% K₂CO₃ е добавен фосген (1.93 M толуол, 6.7 ml, 13.0 mmol) на капки в продължение на 20 минути. След разбъркване за 30 минути, органичният слой е отделян и изсушаван над MgSO₄. След отстраняване на разтворителя чрез изпаряване, остатъкът е хроматографиран (силикагел, 5-10% метанол/етил ацетат) за получаване на 2-12 като жълто масло.

TLC R_f=0.25 (силикагел, 70:20:10 хлороформ/етил ацетат/метанол)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.34 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.46 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.55 (t, J=8.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 6H), 2.95 (m, 3H), 2.67 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.52 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.88 (m, 5H), 1.20 (t, J=7.3 Hz, 3H).

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (2-13)

13.07.00

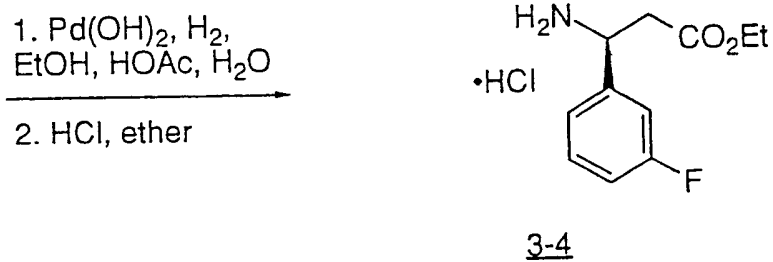
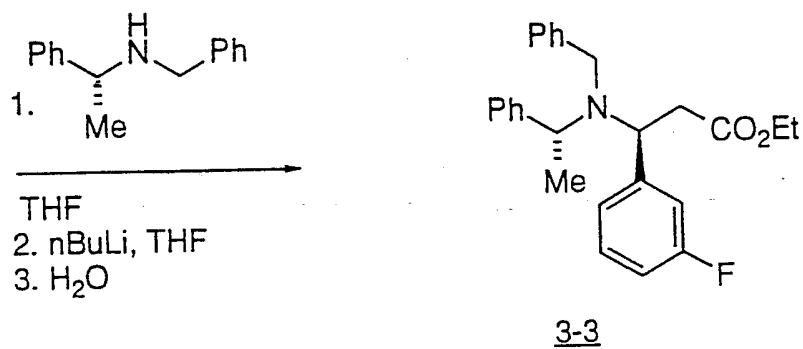
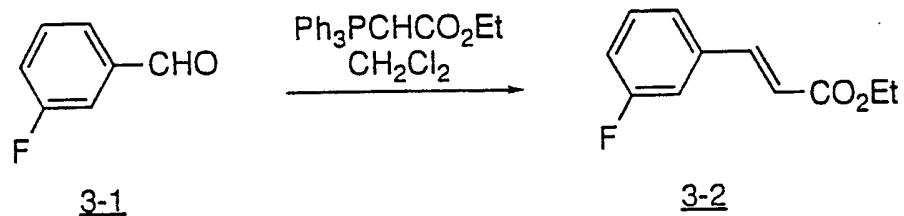
Към разтвор на 2-12 (2.9 g, 6.06 mmol) в EtOH (15 ml) е добавена 1N NaOH (7.2 ml, 7.2 mmol). След разбъркване за 2 часа, разтворителите са изпарявани и остатъкът е хроматографиран (силика гел, 25:10:1:1 последван от 15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/NH₄OH) за получаване на 2-13 като бяла твърда маса.

TLC R_f = 0.24 (15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/NH₄OH).

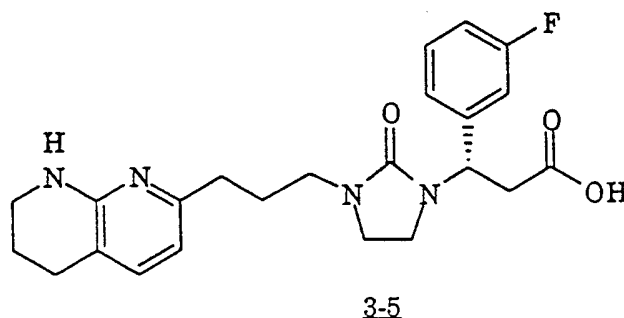
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.55 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.38 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.53 (t, J=8.9 Hz, 2H), 3.14 → 3.53 (9H), 2.97 (m, 3H), 2.80 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.93 (m, 4H).

13:07:00

CXEMA 3



13.07.00

СХЕМА 3 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)Етил 3-флуороциннамат (3-2)

Към разтвор на 3-флуоробензалдехид 3-1 (18.16 g, 146 mmol) в дихлорметан (500 ml) е добавен етил (трифенилфосфоранилид)ацетат (61.2g, 176 mmol) и полученият разтвор е разбъркван на стайна температура за 18 часа. След изпаряване на разтворителя остатъкът е разбъркван с етер/хексан и филтруван. Филтратът е концентриран и след това пречистен през тапа от силикагел елюиран с хексан/EtOAc 9:1. Отстраняването на разтворителя води до получаване на главното съединение 3-2 като масло (~95% транс), което се използва за следващо пречистване на следващия етап.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, t), 4.28 (2H, q), 6.43 (1H, d), 7.08 (1H, m), 7.2=7.4 (3H, m), 7.64 (1H, d).

N-Бензил-(R)- α -метилбензил-3(S)-флуорофенил- β -аланин етил естер (3-3)

Към разтвор на N-бензил-(R)- α -метилбензиламин (33.4 g, 158 mmol) в THF (450 ml) при 0°C е добавен n-бутиллитий (1.6M в хексани; 99 мл, 158 ммол). Тъмно виолетовият разтвор е разбъркван на 0°C за 30 минути, охладен е до -78°C, и в продължение на 5 минути е добавен естер 3-2 (29.2 g, 150 mmol) в THF (100 ml). Полученият

разтвор е разбъркван на -78°C за 1 час, след което е затоплян до стайна температура. След два часа, сместа е излята върху вода и екстрахирана с EtOAc, измита с вода, след това с наситен р-р на NaCl, изсушена и концентрирана in vacuo за получаване на масло.. Колонна хроматография (силика гел; хексан/EtOAc 1:1 след това чист EtOAc) за получаване на главното съединение 3-3.

^1H NMR 300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (3H, t), 1.28 (3H, d), 2.52 (1H, dd), 2.62 (1H, dd), 3.66 (1H, d), 3.72 (1H, d), 3.95 (2H, q), 4.44 (1H, dd), 6.95 (1H, m), 7.1-7.5 (13H, m).

3(S)-Флуорофенил- β -аланин етилов естер хидрохлорид (3-4)

Разтвор на N-бензил-(R)- α -метилбензиламин 3-3 (28.2 g, 69.6 mmol) в етанол (300 ml), оцетна киселина (30 ml) и вода (3 ml) е дегазиран с аргон за 30 мин. Добавен е $\text{Pd}(\text{OH})_2$ върху въглен (20% сухо тегло; 2.6 g) и след това сместа е разбърквана в атмосфера от водород (балон) за 2 часа. Сместа е филтрувана през целит и разтворителят е отстраняван in vacuo за получаване на масло. Маслото е разтваряно в 200ml етер и към този разтвор е добавяна 60 ml 1N HCl в етер за получаване на утайка. Филтруване и измиване на твърдата маса с етер/хексан дава главното съединение 3-4 като бяла твърда маса.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.21 (3H, t), 3.0-3.2 (2H, m), 4.16 (2H, q), 4.76 (1H, t), 7.27-7.35 (3H, m), 7.5 (1H, m).

3(S)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (3-5)

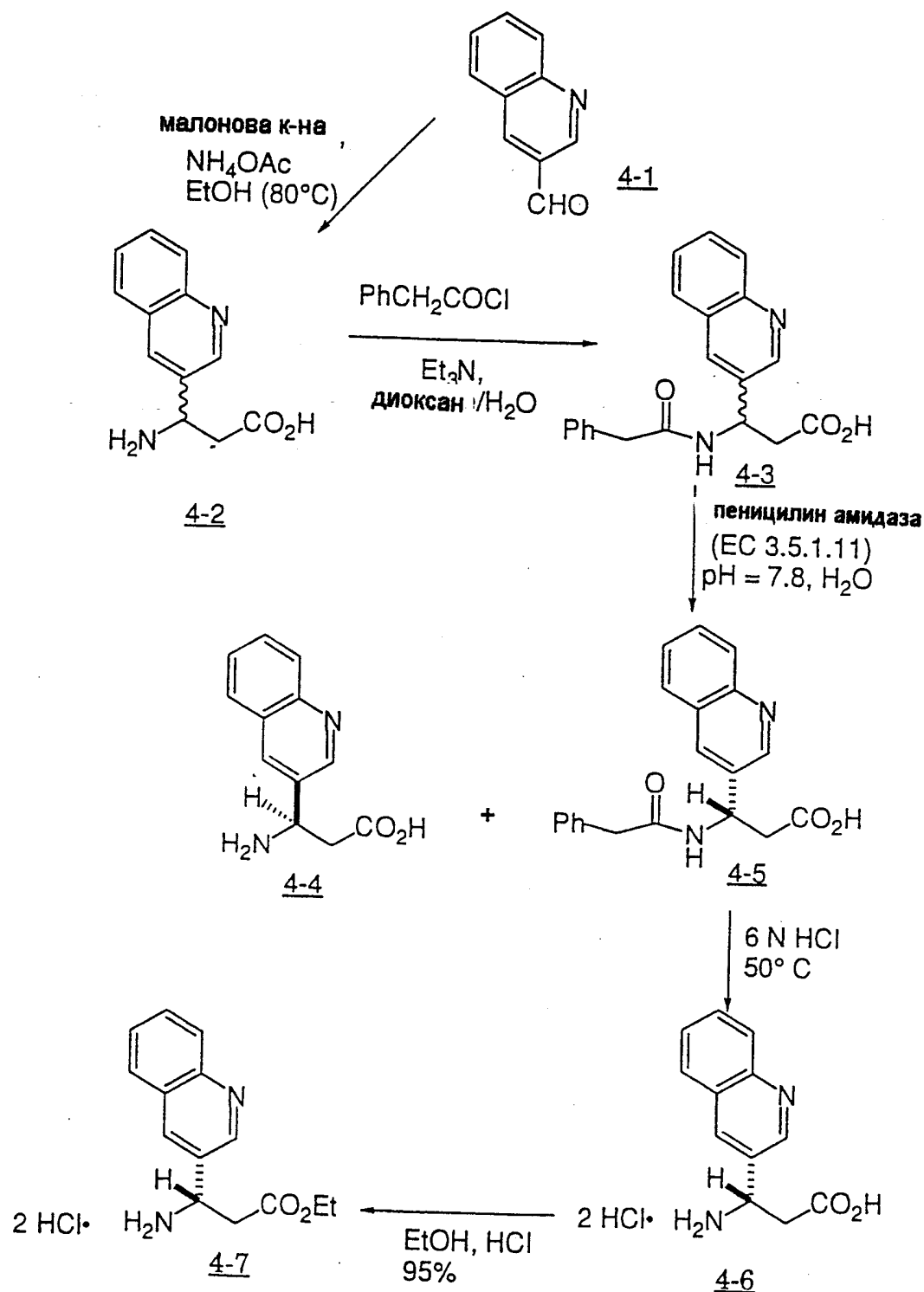
Съединение 3-5 е изготвено от 3-4 като е използвана процедурата за получаване на 2-13.

TLC R_f = 0.36 (15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/ NH_4OH).

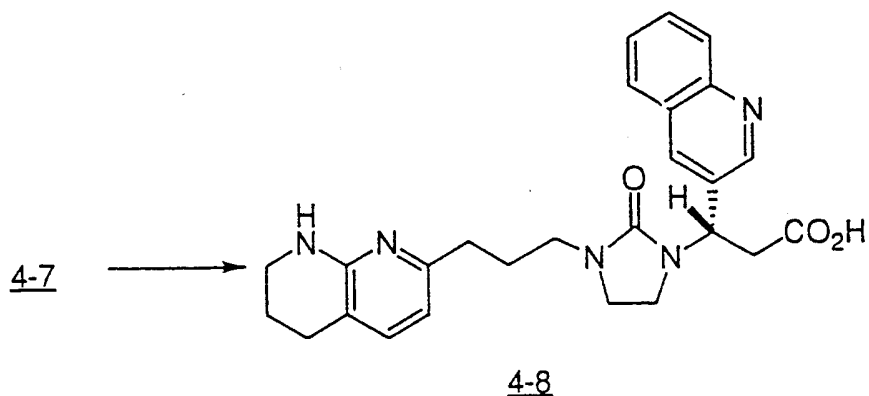
130700

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.54 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 5.48 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.23 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.81 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.19 (m, 2H, $J=5.1$ Hz).

СХЕМА 4



13.07.00



3-Хинолин-3-ил-пропионова киселина (4-2)

Разтвор съдържащ хинолин-3-карбоксалдехид 4-1 (5g, 31.8 mmol), малонова киселина (3.6 g, 35.0 mmol) и амониев ацетат (5 g, 63.6 mmol) в безводен етанол (125 ml) е загряван на обратен хладник за 12 часа. След охлаждане до стайна температура, получената бяла твърда маса е събрана чрез филтруване и измита със студен етанол (150 ml) и след това изсушена на вакуум за получаване на 4-2 като бяла твърда маса (3.84 g, 17.8 mmol, 56%).

^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 8.91 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.72 (m, 1H), 2.73 (m, 2H).

3-Фенилацетиламино-3-хинолин-3-ил-пропионова к-на (4-3)

Разтвор на 0°C от 4-2 (3.5 g, 16.2 mmol) и NaHCO_3 (2.7 g, 32.4 mmol) в 50% воден диоксан (100 ml) е третиран на капки с разтвор на фенилацетил хлорид (3.00 g, 19.4 mmol) в 25 ml диоксан. Полученият разтвор е разбъркван на 0°C за 2.5 часа, след това затоплян до стайна температура, разреден с вода (50 ml) и измит с етер (2 x 100 ml). Водният слой е нагласян до pH=3 с 3N HCl и след това екстрахиран с CH_2Cl_2 (3 x 150 ml). Обединените органични екстракти са изсушавани, филтрувани и концентрирани за получаване на 4-3 като нечисто бяла твърда маса.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (m, 6H), 5.53 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.96 (m, 2H).

3-(S)-Хинолин-3-ил-пропионова киселина дихидрохлорид (4-6)

Кисел 4-3 (5.0 g, 15 mmol) е суспендиран във вода (3.5 l), след това третиран с 1N NaOH (15 ml) за получаване на бистър разтвор. Добавена е пеницилин амидаза (Sigma, EC 3.5.1.11, 10,000 U) в 0.1 M фосфатен буфер. pH на сместа е нагласяно до 7.8 с 1N NaOH и разтворът е разбъркван на стайна температура в продължение на 4 дни. Реакцията е контролирана периодично с HPLC и реакцията е прекъсвана след достигане на 50% конверсия. След това реакционният разтвор е охлаждан до 0°C и pH е нагласяно на 3 с 3N HCl. Образува се масловидна жълта утайка, която е събирана чрез филтруване, след това е измивана с вода за получаване на суров 4-5 (1.8 g, 5.3 mmol). Филтратът е екстрахиран с CH_2Cl_2 (3x 500 ml) за получаване на допълнително 4-5 контаминиран с фенилоцетна киселина. Двете порции суров 4-5 са обединени и са разбърквани с 3N HCl (200 ml) на 50°C за 12 часа, след това са охладени, измити с етер (2 x 100 ml) и изпарени за получаване на 4-6.

3-(S)-Хинолин-3-ил-пропионова киселина етилов естер дихидрохлорид (4-7)

Твърдият кисел 4-6 е превръщан в 4-7 чрез загряване на обратен хладник в етанолна HCl.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 9.25 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J=2\text{ Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J=7\text{ Hz}$, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.15 (q, $J=6\text{ Hz}$, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.18 (t, $J=6\text{ Hz}$, 3H).

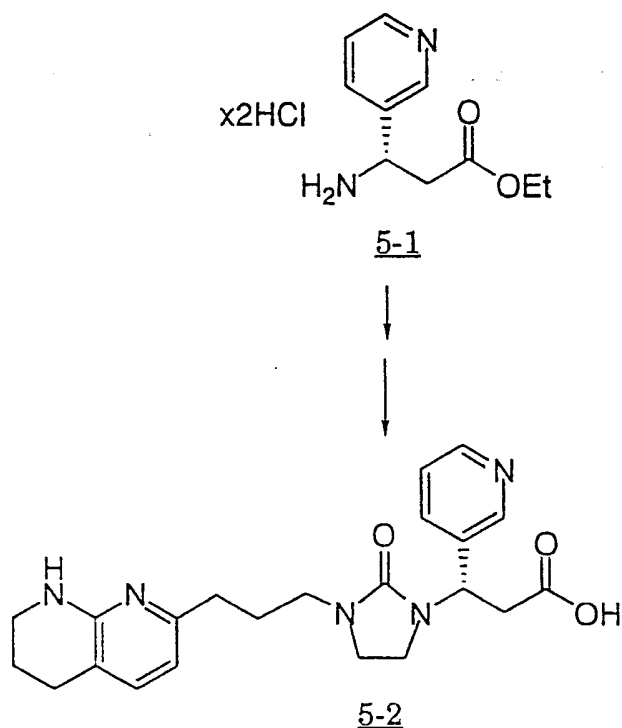
13.07.00
112

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова
киселина (4-8)

Съединение 4-8 е получено от 4-7 като е използвана процедурата за получаване на 2-13.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.83 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.43 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.57 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 5.76 (m, 1H), 3.73 (q, 1H, $J=8.2$ Hz), 3.48 (m, 3H), 3.32 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.84-2.62 (6H), 2.10 (m, 1H), 1.88 (m, 3H).

СХЕМА 5



13:07:00

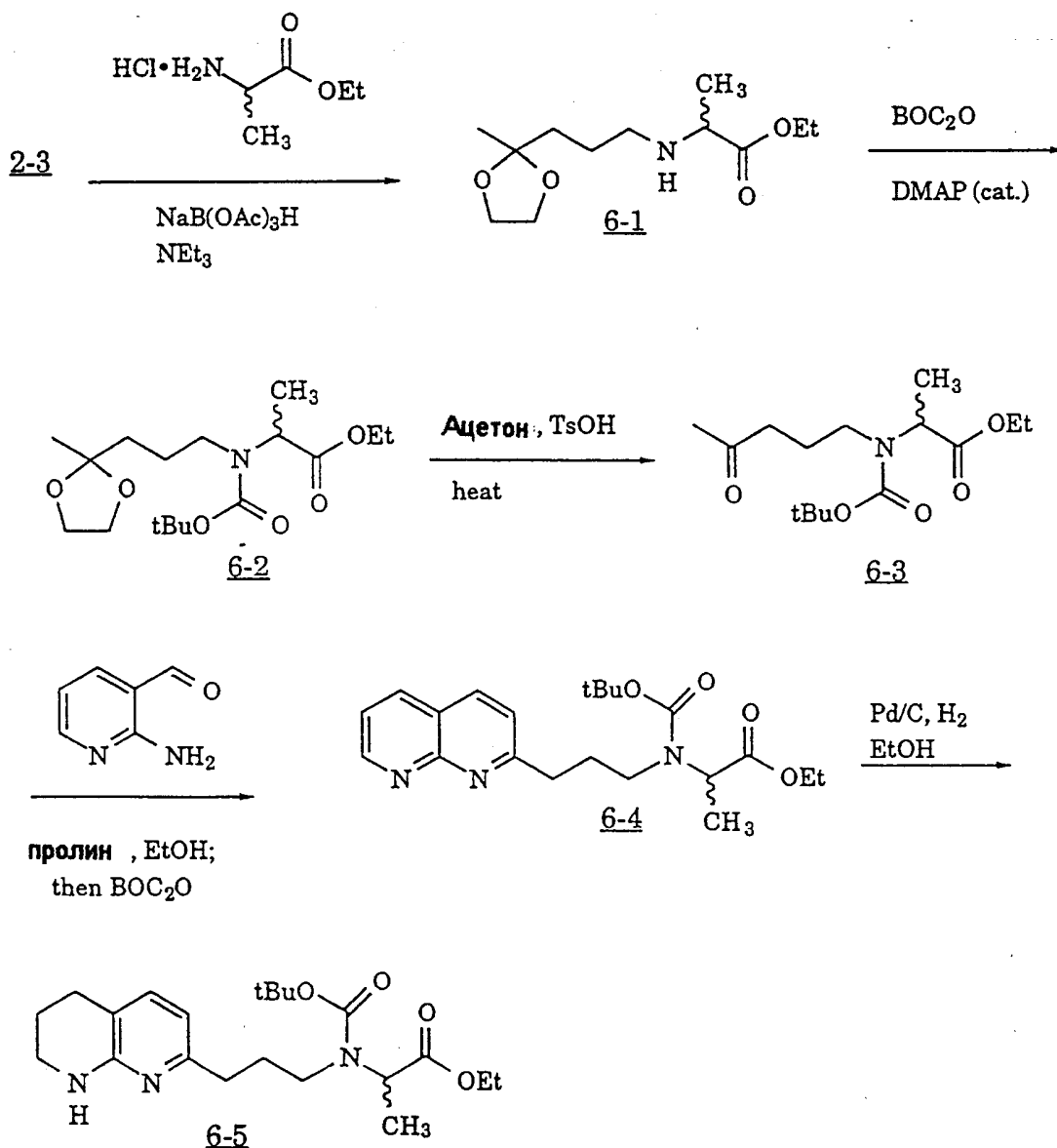
3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-[2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетраhydro-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил]-пропионова
киселина (5-2)

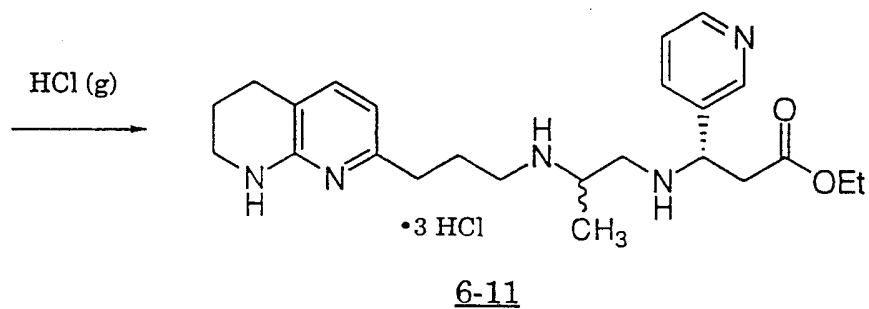
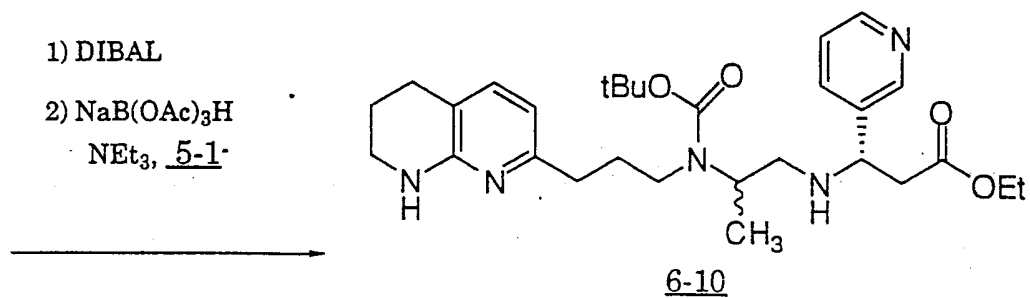
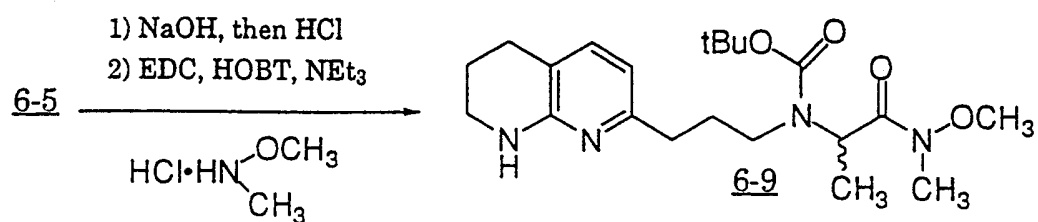
Съединение 5-2 е получено от 5-1 (за получаване виж Zablocki et al., *J.Med.Chem.* 1995, 38, 2378) като е използвана процедурата за получаване на 2-13.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 7.46 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 5.57 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.93 (m, 3H).

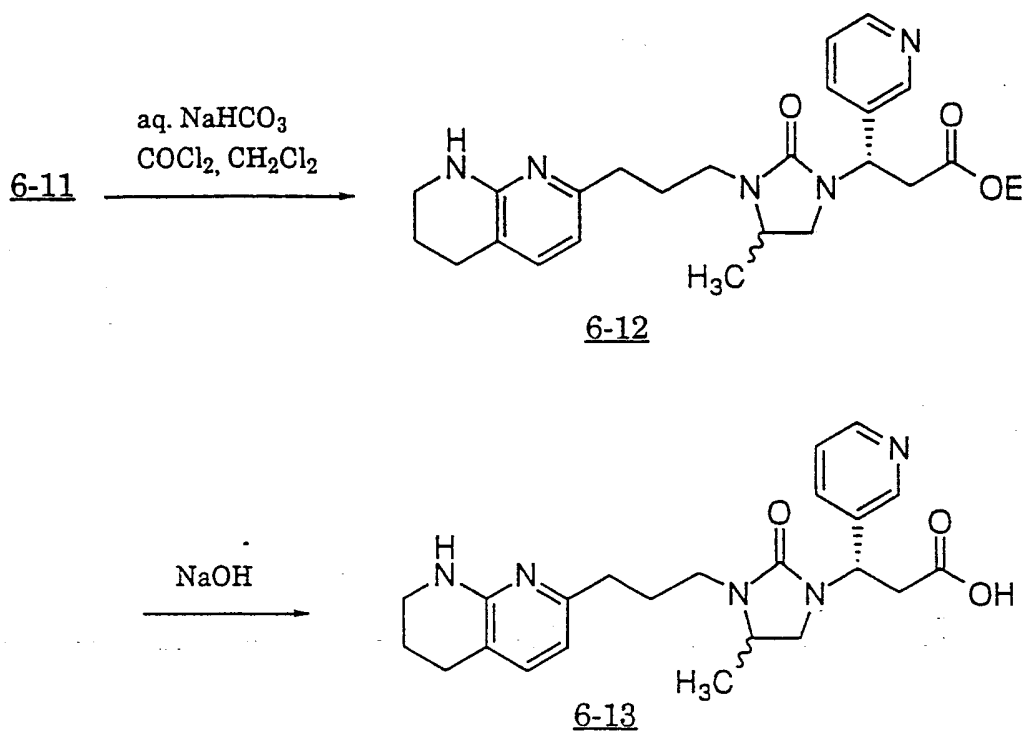
TLC (силикагел): $R_f = 0.09$ (15 EtOAc/10 EtOH/1 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$)

СХЕМА 6



13:07:00
114СХЕМА 6 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

130700

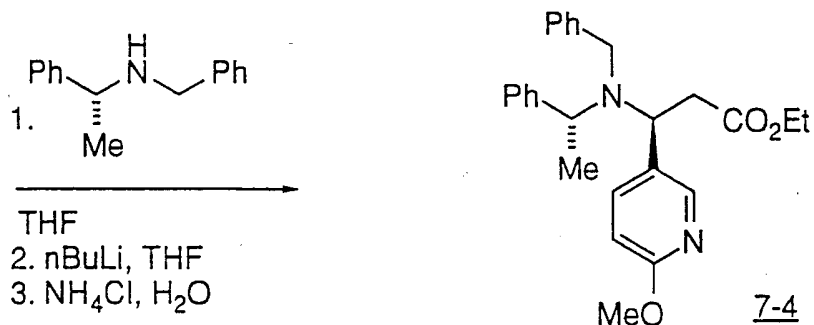
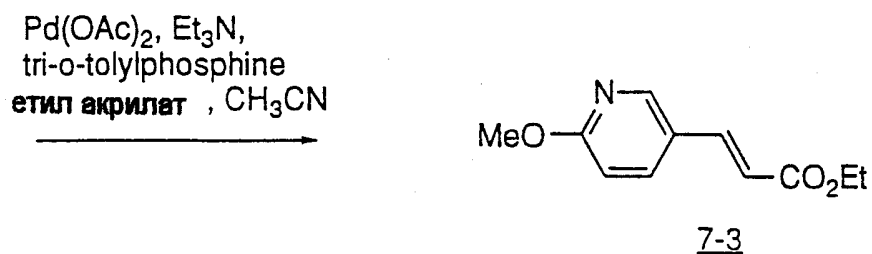
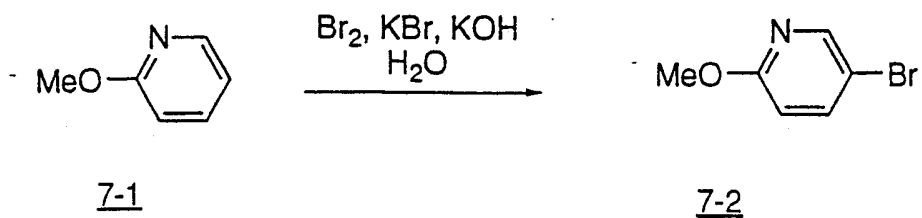
СХЕМА 6 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

Съединението с метилиран имидазолидинов пръстен 6-13 е получено като е използвана процедурата описана в Схема 2, като е заместен глицин етиловия естер с аланин етилов естер.

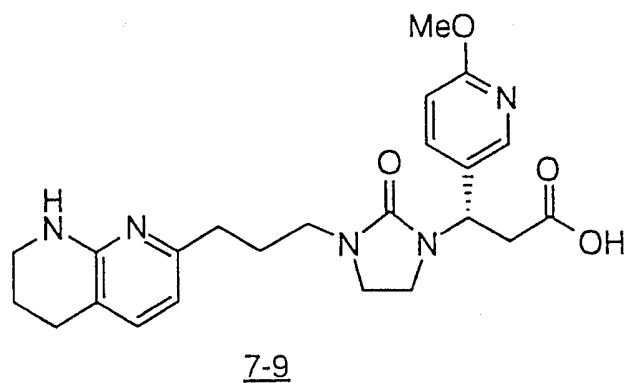
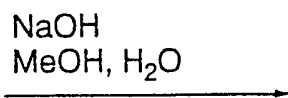
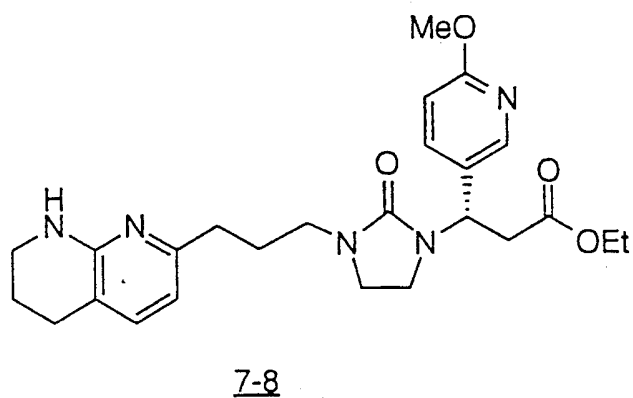
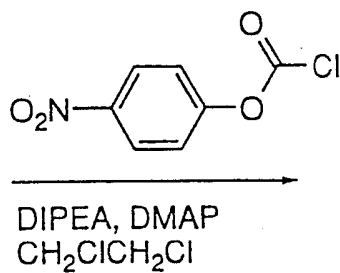
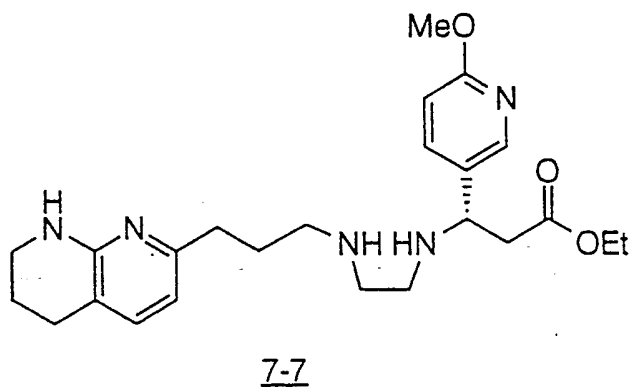
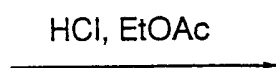
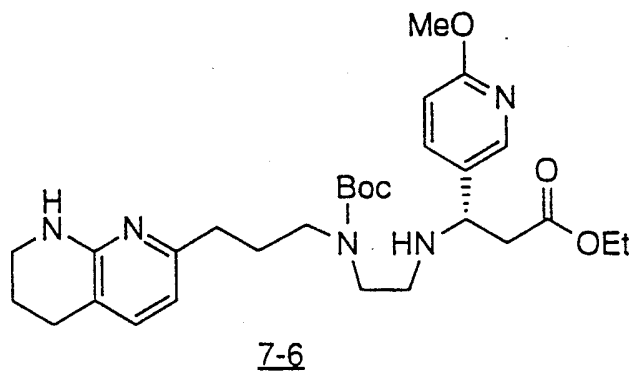
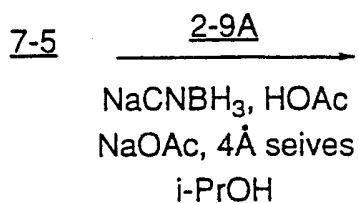
В следващи изпълнения, други имидазолидин-пръстен заместени системи са получени като е използвана процедурата описана в Схема 2, чрез прилагане на желаната естествено срещаща се или не природна аминокиселина.

13:07:00
416

CXEMA 7



13:07:00
117



5-Бромо-2-метоксипиридин (7-2)

Към разтвор на KOH (4.2 g, 0.075 mol) във вода (750 ml) е добавен 2-метоксипиридин 7-1 (16.4g, 0.15 mol), последван от добавка на бром на капки (24 g, 0.15 mol) в 1N воден KBr (750 ml) и полученият разтвор е разбъркван на стайна температура за 5 часа. Добавяна е субстанция NaHCO₃ докато се получи основна реакция и разтворът е екстрахиран с CHCl₃ (3 x 500 ml). Органичният слой е измиван с 10% NaHSO₃, след това с наситен р-р на NaCl, изсушен е над Na₂SO₄, филтруван е и разтворителят е отстранен in vacuo. Полученото тъмно кафяво масло е предимно желаното съединение 7-2 и е използвано в следващия етап.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.20 (1H, d).

Етил 3-(6-метоксипиридин-3-ил)акрилат (7-3)

Разтвор на 5-бромо-2-метоксипиридин 7-2 (74.3 g, 0.4 mol), етил акрилат (150ml, 1.4 mol), триетиламин (150 ml, 1.08 mol), паладиев ацетат (10g, 0.045 mol) и три-толилфосфин (20g, 0.066 mol) в 100 ml ацетонитрил, е дегазиран с аргон за 10 минути. Сместа е загрявана на 90°C за 12 часа, след това летливите съставки са отстранени in vacuo. Добавен е толуол (300 ml) и сместа е концентрирана отново. Добавен е диетил етер (300 ml) и сместа е филтрувана през слой от сикагел, като е елюирана с 800ml диетилов етер. След отстраняване на диетиловия етер, остатъкът е хроматографиран върху силика гел с EtOAc/хексан 1:19, след това 1:14, след това 1:9 за получаване на 7-3 като твърда жълта маса.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, t), 3.97 (3H, s), 4.26 (2H, q), 6.34 (1H, d), 6.76 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 8.27 (1H, d).

N-Бензил-(R)- α -метилбензил-3(S)-(6-метоксипиридин-3-ил)- β -аланин етилов естер (7-4)

Към разтвор на N-бензил-(R)- α -метилбензиламин (97.5 g, 462 mmol) в THF (750 ml) при 0°C е добавен n-бутиллитий (2.5 M в хексани; 178.5 ml, 446 mmol). Тъмно виолетовият разтвор е разбъркван при 0°C за 20 минути, охлаждане до -78°C и естерът 7-3 (63.7 g, 308 mmol) в THF (250 ml) е прибавян в продължение на 60 минути. Полученият разтвор е разбъркван на -78°C за 1 час, след тожва е канюлиран в наситен NH₄Cl и екстрахиран с EtOAc, измит с вода, след това с наситен р-р NaCl, изсушаван е и е концентриран in vacuo за получаване на масло. Колонна хроматография (силика гел; хексан/EtOAc 9:1 след това 4:1) дава 7-4 като масло, примесено с N-бензил-(R)- α -метилбензиламин. Това масло е взето в 5% AcOH във вода и екстрахирано с диетилов етер (4x). Органичните слоеве са изсушавани над MgSO₄ и разтворителят е отстраняван за получаване на главното съединение 7-4.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (3H, t), 1.27 (3H, d), 2.52 (1H, dd), 2.62 (1H, dd), 3.66 (1H, d), 3.70 (1H, d), 3.93 (3H, s), 3.95 (2H, m), 4.41 (1H, dd), 6.74 (1H, d), 7.15-7.45 (10H, m), 7.64 (1H, dd), 8.15 (1H, d).

3(S)-(6-метоксипиридин-3-ил)- β -аланин етилов естер (7-5)

Към дегазиран (аргон) разтвор на естер 7-4 (70g) в EtOH (250 ml), HOAc (25 ml) и вода (2 ml) е добавен 20% Pd(OH)₂ върху въглен. Сместа е поставена в среда от водород като е използван балон и получената смес е разбърквана за 24 часа. След филтруване през целит (измиване с EtOAc), разтворителят е отстраняван in vacuo за получаване на восъчна маса. Тя е разтваряна в 200 ml вода и е екстрахирана с диетилов етер (2x200ml). Водният слой след това е третиран със субстанция K₂CO₃ до пълно насищане и е екстрахиран с EtOAc (4x200 ml). След изсушаване над MgSO₄, разтворителят е отстраняван in vacuo за получаване на главното съединение 7-5 като масло, което се втвърдява във фризер.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (3H, t), 2.61 (1H, dd), 2.68 (1H, dd), 3.92 (3H, s), 4.15 (2H, q), 4.41 (1H, dd), 6.93 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.13 (1H, d).

3(S)-(2-{терц-Бутоксикарбонил-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-амино}-етиламино)-3-(2-метоксипиридин-5-ил)-пропионова киселина етилов естер (7-6)

Към разтвор на амин 7-5 (6.85g, 30.5 mmol) в 2-пропанол (300 ml) на стайна температура е добавяна оцетна киселина (1.75 ml, 30.5mmol), NaOAc (24.6g, 0.3 mol) и 4A молекулни сита (5g). Добавен е алдехидът 2-9A (8.1 g, 24.3 mmol) в 2-пропанол (150 ml) и сместа е разбърквана за 15 минути, след това е изстудена до 0°C и е добавен NaCNBH_3 (5.66 g, 90mmol). Получената смес е оставена да се затопли до стайна температура и е разбърквана в продължение на 16 часа преди да бъде филтрувана през целит. След отстраняване на разтворителя in vacuo, остатъкът е третиран с 10% KHSO_4 за 30 минути, алкализирани с субстанция K_2CO_3 (до pH ~10) и е екстрахиран с 3x 200ml EtOAc. EtOAc слоевете са измивани с наситен р-р на NaCl, изсушени са (Na_2SO_4) и са концентрирани in vacuo за получаване на масло. Колонна хроматография (силика гел; 5% MeOH в CHCl_3) дава 7-6 като масло примесено с ~7% от β -аланин.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (3H, t), 1.42 (9H, s), 1.7-2 (4H, br m), 2.5-2.8 (8H, m), 3.2 (4H, m), 3.2 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.06 (2H, q), 5.0-5.4 (1H, bs), 6.36 (1H, br s), 6.72 (1H, d), 7.12 (1H, br s), 7.58 (1H, dd), 8.07 (1H, d).

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропиламино]-етиламино}-пропионова киселина етилов естер (7-7)

Разтвор на естер 7-6 (14.1 g, 26mmol) в EtOAc (350 ml) охладен до -20°C е третиран с HCl(газ) за 10 минути, след това е затворен съда и е разбъркван при 0°C за 1.5 часа. Летливите съставки са отстранявани in vacuo, остатъкът е поставен в 150 ml вода и е третиран със

субстанция K_2CO_3 до pH ~10. Този разтвор е екстрахиран с EtOAc (3x 150 ml), измиван е с наситен р-р от NaCl, изсушен е (Na_2SO_4) и е концентриран до получаване на масло. Колонна хроматография (силика гел; 5% MeOH в $CHCl_3$) води до получаване на β -аланин 7-5; следващо елюиране с 5% MeOH в $CHCl_3$ наситен с NH_3 дава 7-7 като вискозно масло.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (3H,t), 1.8-1.95 (4H,m), 2.5-2.8 (12H,m), 3.39 (2H,m), 3.92 (3H,s), 4.09 (2H,q), 5.01 (1H,bs), 6.34 (1H,d), 6.72 (1H,d), 7.06 (1H,d), 7.59 (1H, dd), 8.07 (1H,d).

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-[2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил]-пропионова киселина етилов естер (7-8)

Към разтвор на диамин 7-7 (8.03 g, 18.2 mmol), DIPEA (9.5 ml, 54.6 mmol) и DMAP (250 mg) в 1,2-дихлоретан (150 ml) охладен до $-20^\circ C$ е добавен p -нитрофенил хлороформат (3.85g, 19.1 mmol) в 1,2-дихлоретан (25 ml) на капки, така че вътрешната температура да остане $-15^\circ C$. Получената смес е оставена да се затопли до $0^\circ C$ и е разбърквана в продължение на 45 минути, след това е загрявана на обратен хладник за 4 часа. След охлаждане, разтворителят е изпаряван in vacuo, остатъкът е взиман с EtOAc и измиван последователно с 10% K_2CO_3 (6 x 150 ml) и наситен р-р на NaCl. Слойт EtOAc е изсушаван (Na_2SO_4) и концентриран in vacuo до получаване на масло (6.27 g). Колонна хроматография (силикагел; 5% EtOH в CH_2Cl_2) дава 7-8 като масло.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (3H, t), 1.8-1.95 (4H,m), 2.52 (2H,dd), 2.68 (1H,dd), 2.9-3.1 (3H,m), 3.15-3.3 (5H,m), 3.39 (2H,m), 3.92 (3H,s), 4.11 (2H,q), 4.8 (1H, bs), 5.42 (1H,t), 6.34 (1H,d), 6.72 (1H,d), 7.03 (1H,d), 7.60 (1H,dd), 8.08 (1H,d).

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (7-9)

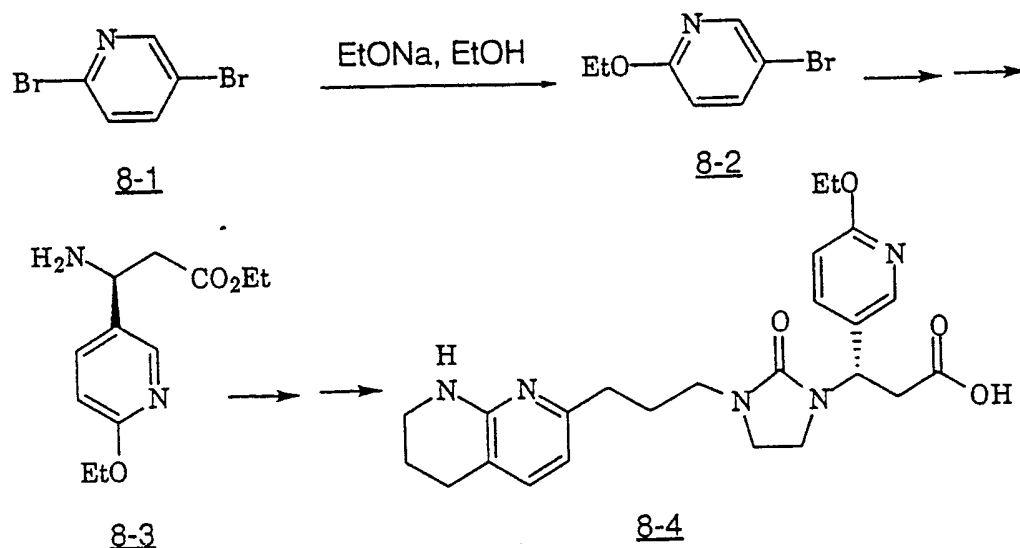
Към разтвор от естер 7-8 (3.48g, 7.4 mmol) в MeOH (50 ml) и вода (30 ml) на стайна температура е добавена 1N NaOH (22.3 ml, 22.3 mmol) и сместа е разбърквана за 16 часа. След отстраняване на разтворителя in vacuo, остатъкът е третиран с 25 ml 1N HCl и разтворителят отново е отстраняван. Колонна хроматография на остатъка (силика гел; EtOAc/EtOH/воден NH₄OH/H₂O 20:10:1:1 след това 15:10:1:1) води до получаване на гума, която е кристализирана от минимално количество вода и филтрувана за получаване на 7-9 като бяла твърда маса.

¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 1.75-2.1 (4H,m), 3.55-3.1 (8H,m), 3.28 (1H,q), 3.3 (1H,m), 3.4-3.55 (3H,m), 3.63 (1H,q), 3.85 (3H,s), 5.47 (1H,dd), 6.55 (1H,d), 6.80 (1H,d), 7.48 (1H,d), 7.68 (1H,d), 8.09 (1H,d).

В едно следващо изпълнение, R-енантиомерът, т.е. 3(R)-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина е получен чрез заместване N-бензил-(S)- α -метилбензил-амин с N-бензил-(R)- α -метилбензиламин за получаване на междинния продукт 7-4.

В едно следващо изпълнение, рацематът, т.е. 3-(6-метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина е получен чрез заместване N-бензил- α -метилбензиламин и N-бензил-(R)- α -метилбензиламин при получаване на междинен продукт 7-4.

13:07:00

СХЕМА 85-Бромо-2-етоксипиридин (8-2)

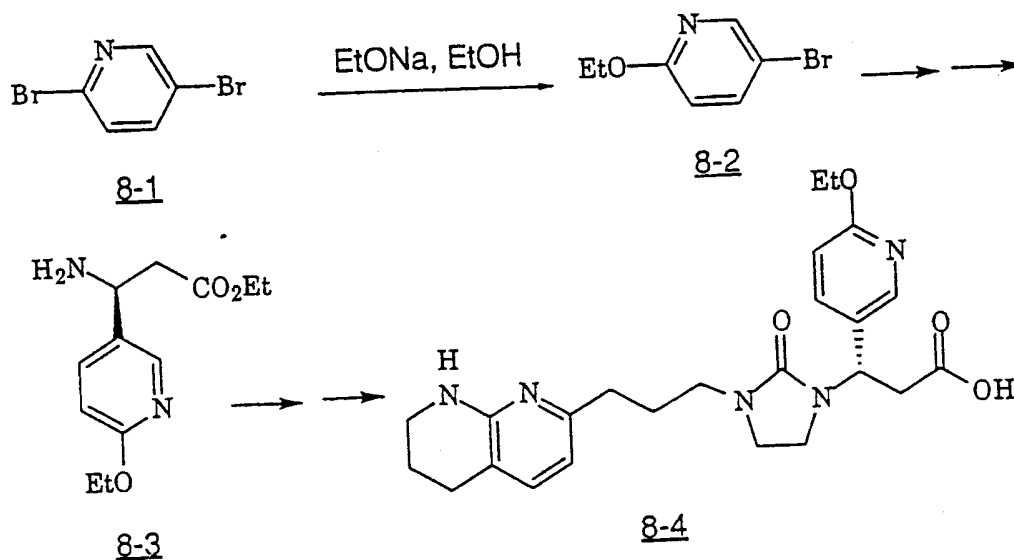
Натрий метал (4.87 g, 0.212 mol) е добавян към етанол (200 ml) и е разбъркван до пълно разтваряне. Към този разтвор е добавян 2,5-дибромопиридин 8-1 (Aldrich; 10g, 0.0424 mol) и получената смес е разбърквана на обратен хладник за 16 часа. Разтворителят е отстраняван *in vacuo* и остатъкът е разпределен между вода и EtOAc. След екстракция с EtOAc (2x), органичният слой е измиван с наситен р-р на NaCl, изсушен (MgSO₄) и концентриран за получаване на 8-2 като червено-кафява твърда маса, използвана като такава в следващия етап.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (3H, t), 4.33 (2H, q), 6.53 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.19 (1H, d).

3-(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-β-аланин етилов естер (8-3)

Главното съединение 8-3 е получено от 8-2 като е използвана процедурата описана за синтезата на 7-5.

13.07.00

СХЕМА 85-Бромо-2-етоксипиридин (8-2)

Натрий метал (4.87 g, 0.212 mol) е добавян към етанол (200 ml) и е разбъркван до пълно разтваряне. Към този разтвор е добавян 2,5-дибромопиридин 8-1 (Aldrich; 10g, 0.0424 mol) и получената смес е разбърквана на обратен хладник за 16 часа. Разтворителят е отстраняван *in vacuo* и остатъкът е разпределен между вода и EtOAc. След екстракция с EtOAc (2x), органичният слой е измиван с наситен р-р на NaCl, изсушен (MgSO₄) и концентриран за получаване на 8-2 като червено-кафява твърда маса, използвана като такава в следващия етап.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4 (3H, t), 4.33 (2H, q), 6.53 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.19 (1H, d).

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-β-аланин етилов естер (8-3)

Главното съединение 8-3 е получено от 8-2 като е използвана процедурата описана за синтезата на 7-5.

13.07.00

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.25 (3H,t), 1.39 (3H,t), 2.61 (1H, dd), 2.67 (1H, dd), 4.15 (2H,q), 4.34 (2H,q), 4.40 (1H, dd), 6.71 (1H,d), 7.62 (1H, dd), 8.11 (1H,d).

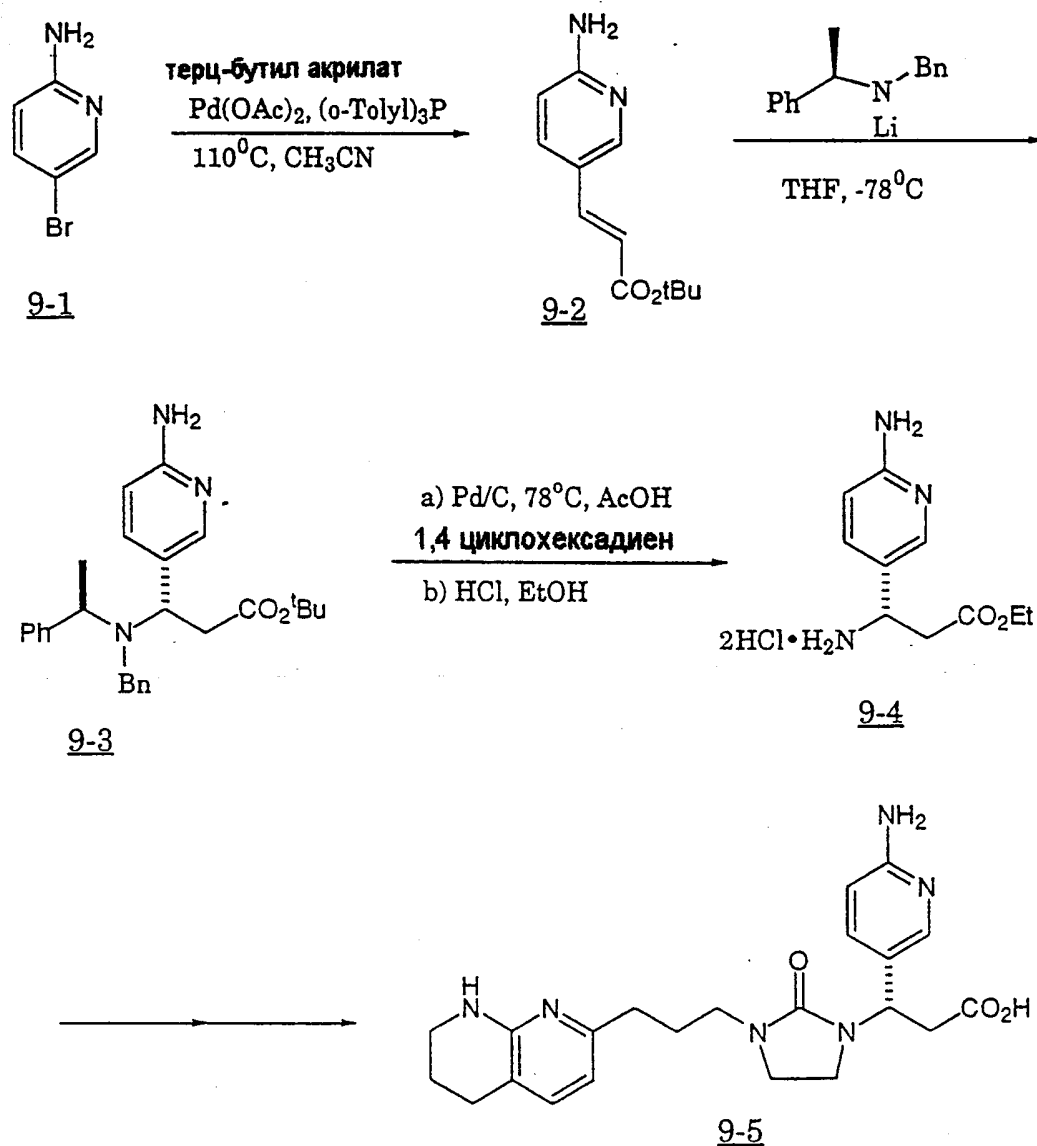
3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (8-4)

Главното съединение 8-4 е получено от 2-9A и 8-3 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.37 (3H,t), 1.8-2.0 (4H, m), 2.65 (2H,t), 2.82 (2H,t), 2.95-3.10 (2H,m), 3.15 (2H,m), 3.23 (2H, dt), 3.46 (2H,m), 3.51 (2H,t), 4.32 (2H,q), 5.41 (1H,t), 6.62 (1H,d), 6.84 (1H,d), 7.57 (1H,d), 7.76 (1H,dd), 8.13 (1H,d).

13.07.00

СХЕМА 9



3-(6-Амино-пиридин-3-ил)-акрилова киселина *терц*-бутилов естер (9-2)

Смес от 2-амино-5-бромо-пиридин (**9-1**) (10g, 58mmol), *терц*-бутил акрилат (50 ml, 344 mmol), триетиламин (50 ml, 359 mmol), три-*о*-толилфосфин (3.0g, 9.8 mmol) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.0 g, 4.5mmol) в 150 ml CH_3CN е прочистена с аргон за 5 минути и последващо загряване на обратен хладник при 110°C за 20 часа. След това сместа е охлаждадена и концентрирана. Остатъкът е пречистен със силика гел flash

хроматография (EtOAc/хексани 1:1) за получаване на желания продукт 9-2 като твърда маса.

Rf(силика гел, EtOAc/хексани 1:1) = 0.26

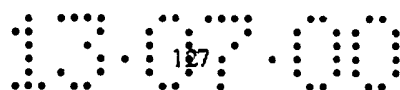
3(S)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-[бензил-(1(R)-фенилетил)-амино]-пропионова киселина терц-бутилов естер (9-3)

Към охладен (0°C) разтвор на (R)-(+)-N-бензил-α-метилбензиламин (4.0g, 19 mmol) в 50 ml THF е добавян постепенно n-бутиллитий (11.3 ml, 2.5 M, 28.2 mmol) за 5 минути. Сместа е разбърквана за 30 минути на 0°C и охладена до -78°C. Разтвор от 9-2 (2.0g, 9.4 mmol) в 20ml THF е добавян постепенно. След разбъркване в продължение на 40 минути при -78°C, сместа е третирана с NH₄Cl (наситен р-р) при -78°C, затопляна е до стайна температура и е екстрахирана три пъти с EtOAc. Обединените органични слоеве са измивани с наситен р-р на NaCl и са изсушавани над Na₂SO₄. След изпаряване на разтворителя, остатъкът е пречистен като е използвана силика гел flash хроматография (EtOAc/хексани, 1:2) за получаване на желания продукт 9-3 като масло.

Rf (силикагел, EtOAc/хексани 1:1) = 0.28

3(S)-Амино-3-(6-амино-пиридин-3-ил)-пропионова киселина етилов естер * 2HCl (9-4)

Смес от 9-3 (0.5 g, 1.2 mmol) и 10% Pd/C (0.4g) в 10 ml AcOH е пречиствана с аргон за 5 минути и след това е загрявана до 78°C. Прибавян е постепенно 1,4-Циклохексадиен (2ml, 21.1mmol). Реакционната смес е разбърквана за 3 часа и филтрувана през целит. Разтворът е концентриран и остатъкът е пречистен като е използвана силика гел flash хроматография (EtOAc/MeOH/NH₄OH 1:1:0.04) за получаване на масло. Към маслото (1.2g) в 20ml EtOH е пропускан HCl газ за 10 минути. Сместа е разбърквана в продължение на 24 часа и концентрирана за получаване на желания продукт 9-4 като HCl сол.



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.13 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.18 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.22-3.02 (m, 2H), 1.24 (t, $J=6.8$ Hz, 3H).

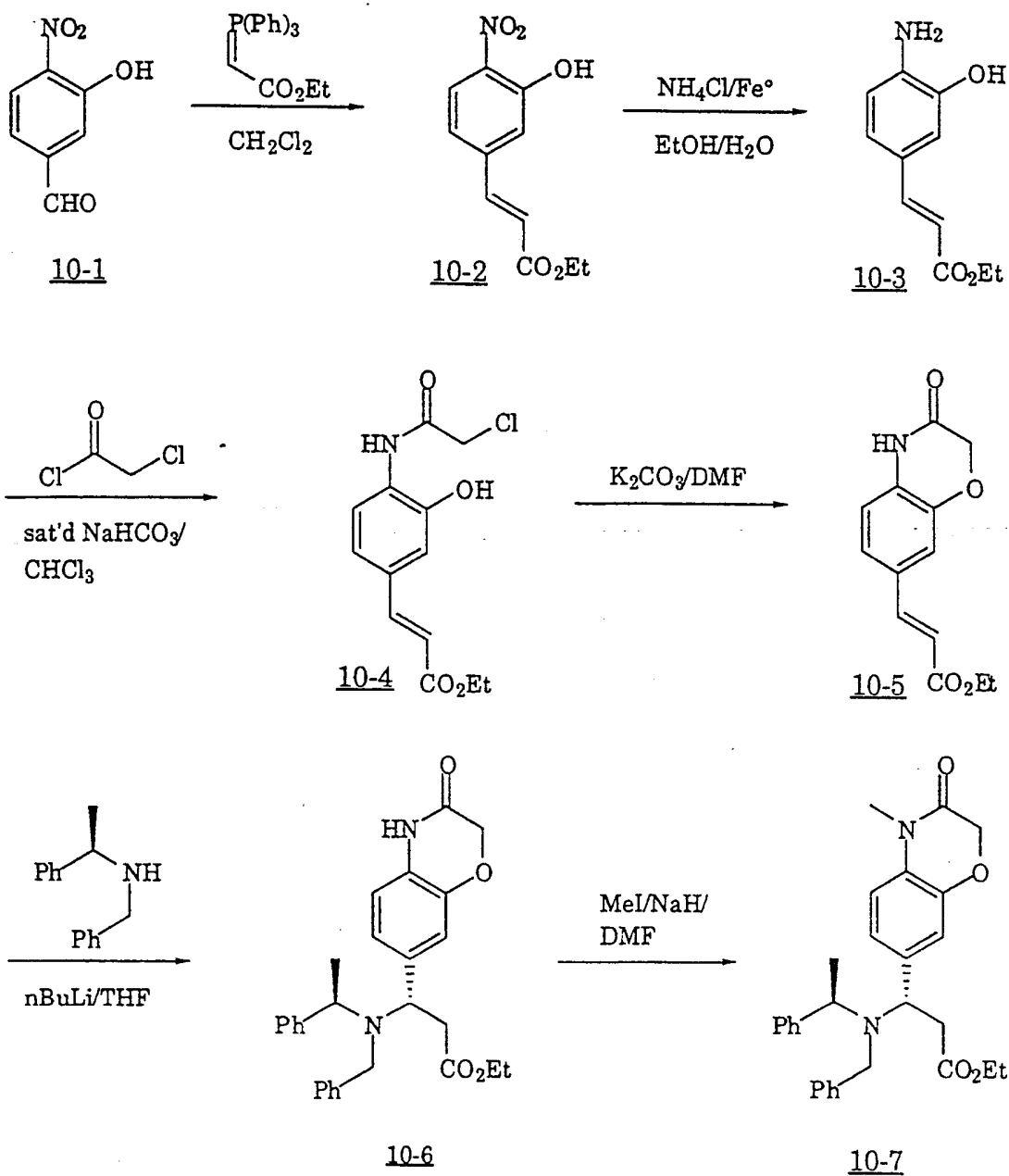
3(S)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-[2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидини-1-ил]-пропионова киселина (9-5)

Главното съединение 9-5 е получено като TFA сол от 2-9A и 9-4 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.7$, 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 4H), 3.03-2.86 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 4H).

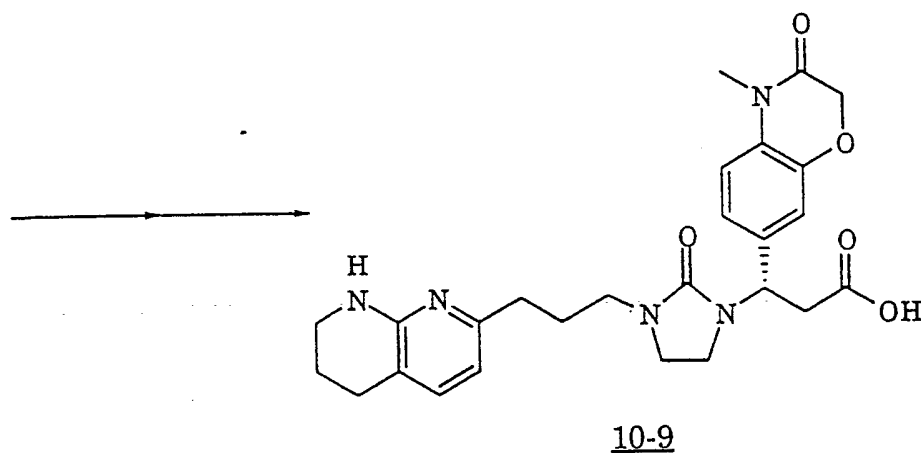
13:07:00
128

CXEMA 10



CC(=O)N(C)c1ccccc1[C@H](CNC)CC(=O)OCC

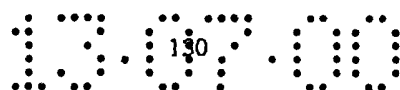
10-8



2)

Към разбъркван разтвор от алдехид 10-1 (20.28g, 132.5 mmol) в CH_2Cl_2 (400 ml) на стайна температура е добавен (карбетокси-метилен)трифенилфосфоран (46.12g, 132.5 mmol) в продължение на 10 минути.. Полученият оранжев разтвор е разбъркван на стайна температура за 2 часа. Разтворът е концентриран до една четвърт от неговия обем. Flash хроматография (силика гел; 30:70 EtOAc/хексани) дава главното съединение 10-2 като светло жълта твърда маса.

TLC RF=0.75 (25:75 EtOAc/гексани)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.36 (t, 3H).

3-(4-Амино-3-хидроксифенил)-акрилова киселина етилов естер (10-3)

Към разбърквана суспензия от 10-2 (4.64 g, 19.6 mmol), NH_4Cl (524 mg, 9.8 mmol), EtOH (140ml) и H_2O (70 ml) е добавен желязо на прах (2.72g, 48.9 mmol). Получената жълта суспензия е загрявана на обратен хладник за 1.5 часа, след това разтворът е филтруван докато е горещ през целит. Филтратът е концентриран и остатъкът е разделян между EtOAc и наситен р-р на NaCl. Слоеве са отделяни и EtOAc споят е изсушаван (Na_2SO_4) и концентриран за получаване на 10-3; който се използва без последващо пречистване във следващия етап.

TLC R_f =0.2 (25:75 EtOAc/хексани)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.10 (bs, 2H), 1.33 (t, 3H).

3-[4-(2-Хлорацетиламино)-3-хидроксифенил]акрилова киселина етилов естер (10-4)

Към разбъркван разтвор на 10-3 (3.38g, 16.3 mmol) в CHCl_3 (80ml) е добавен наситен р-р на NaHCO_3 (50ml) и е охладен до 0°C . Разтвор на хлорацетил хлорид (1.94 ml, 24.4 mmol) в CHCl_3 (30 ml) е добавян на капки към изстудената двуфазна система. Когато добавката е завършена, реакцията е разбърквана на 0°C за 1 час. Слоеве са разделяни и водният слой е екстрахиран двукратно с EtOAc. Обединените органични слоеве са измивани с наситен р-р на NaCl, изсушавани (Na_2SO_4) и концентрирани за получаване на 10-4, който е използван без последващо пречистване в следващия етап.

TLC R_f = 0.4 (25:75 EtOAc/хексани)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.33 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

3-(3-Оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)акрилова
киселина етилов естер (10-5)

Към разбъркван разтвор на 10-4 (4.28 g, 15.0 mmol) в DMF (50 ml) е добавен K_2CO_3 (4.50 g, 32.6 mmol). Получената суспензия е загрявана на 50°C за 12 часа, след което реакционната смес е концентрирана. Остатъкът е разпределен между наситен $NaHCO_3$ и EtOAc и експрахиран двукратно с EtOAc. Обединените органични слоеве са измивани с наситен р-р на NaCl, изсушавани (Na_2SO_4) и концентрирани. Flash хроматография (силика гел; 25:75 EtOAc/хексани) дават 10-5 като бежова твърда маса.

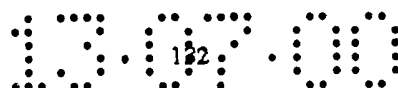
TLC Rf=0.5 (25:75 EtOAc/хексани).

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.91 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

3(R-[Бензил-(1-фенилетил)-амино]-3(S)-(3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил) пропионова киселина етилов естер (10-6)

Към разбъркван разтвор на (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламин (5.43 g, 25.7 mmol) и безводен THF (75ml) на 0°C е добавен бутиллитий (10.3 ml, 2.5M/хексани, 25.7 mmol) със спринцовка. Виолетово-червеният разтвор е разбъркван на 0°C за 15 минути и след това е охлаждан на -78°C. Разтвор на 10-5 (2.12 g, 8.6 mmol) в безводен THF (50 ml) е добавян със спринцовка и полученият кафяв разтвор е разбъркван на -78°C за 30 минути. Кафявият разтвор е загасяван с наситен NH_4Cl , сместа е загрявана до стайна температура и екстрахирана двукратно с Et₂O. Обединените органични слоеве са измивани с наситен р-р на NaCl, изсушавани са (Na_2SO_4) и са концентрирани. Flash хроматография (силика гел; 15:85 до 25:75 EtOAc/хексани) дава 10-6 като бяла пяна.

TLC Rf=0.25 (25:75 EtOAc/хексани)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.89 (s, 1H), 7.32 (m, 10H), 7.10 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.28 (m, 6H).

3(R)-[Бензил-(1-фенилетил)-амино]-3-(S)-(4-метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил) пропионова киселина етилов естер (10-7)

Към разбърквана суспензия от NaH (65 mg, 60%, 1.6 mmol) в DMF (5ml) под аргон е добавен разтвор на 10-6 (650mg, 1.4 mmol) в DMF (10ml) със спринцовка. Този жълт разтвор е разбъркван на стайна температура за 30 минути. Добавян е йодометан (0.5ml, 8.0 mmol) и след това разтворът е разбъркван на стайна температура за още 30 минути. Реакцията е загасявана с наситен NaHCO_3 . Водният слой е екстрахиран три пъти с CH_2Cl_2 . Обединените органични слоеве са измивани с наситен р-р на NaCl, изсушавани (Na_2SO_4) и концентрирани. Flash хроматография (силика гел; 25:75 EtOAc/хексани) дава 10-7 като бистро масло.

TLC Rf=0.6 (25&75 EtOAc/хексани)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (m, 10H), 7.06 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 1.26 (m, 6H).

3(S)-Амино-3-(4-метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)пропионова киселина етилов естер 10-8)

Разбъркван разтвор на 10-7 (581 mg, 1.2mmol), MeOH (10ml), AcOH (1.0 ml) и H_2O (0.3ml) е дегазиран с аргон за 5 минути. Добавян е $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (581 mg) и реакцията е поставяна при 1atm H_2 за 2.5 часа. Реакцията е разреждана с EtOAc и филтрувана през целит. Филтратът е концентриран до получаване на 10-8 като бистро масло.

TLC Rf=0.3 (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2)

13.07.00

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.37 (b, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 1.24 (t, 3H).

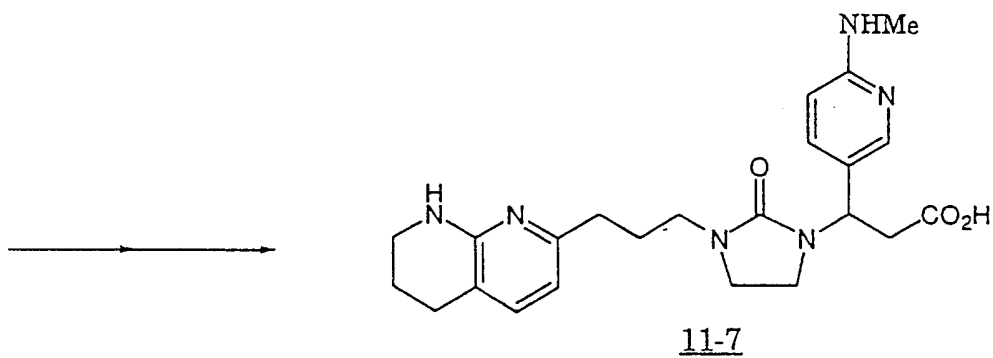
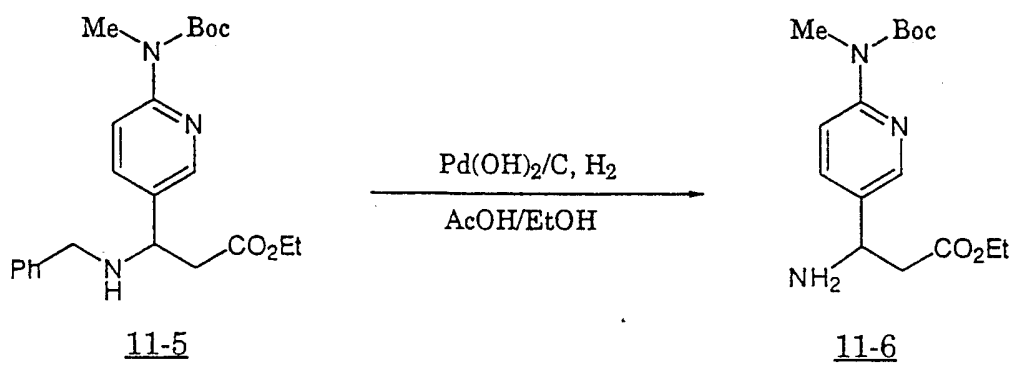
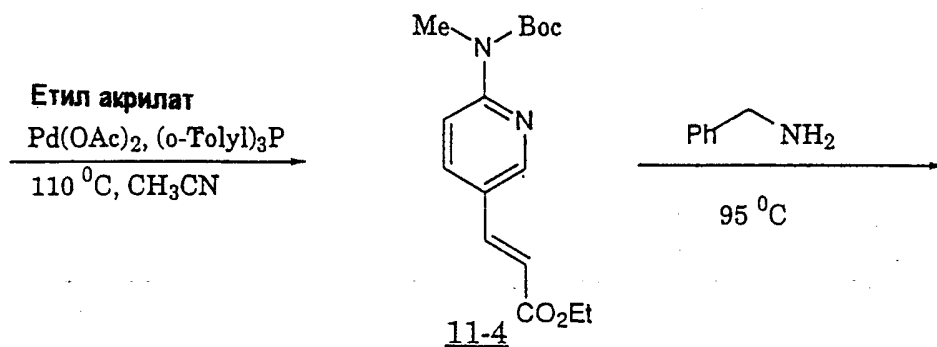
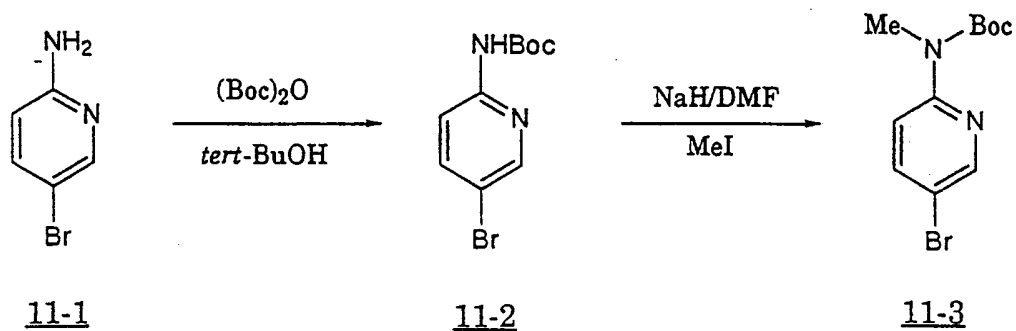
3-(S)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (10-9)

Главното съединение 10-9 е получено от 2-9A и 10-8 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.83 (bs, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.3-2.8 (m, 10H), 3.25 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).

13.07.00

CXEMA 11



2-терц-Бутоксикарбониламино-5-аминопиридин (11-2)

Разтвор на 2-амино-4-бромопиридин 11-1 (10.1g, 58.4mmol) в 150ml разтопен t-BuOH е третиран с ди-терц-бутил дикарбонат (14.0g, 64.2 mmol). След разбъркване на разтвора в продължение на 12 часа, разтворителят е изпаряван. Остатъкът е пречистен със силика гел flash хроматография (CHCl₃/хексани, 5:1) за получаване на желания продукт 11-2 като твърда маса.

Rf (силика гел, 100% CHCl₃) = 0.56

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 1.55 (s, 9H).

2(терц-Бутоксикарбонил-метил-амино)-5-аминопиридин (11-3)

Към разтвор на 11-2 (6.0g, 22.0mmol) в 50ml DMF на 0°C е добавен постепенно NaH. След разбъркване на сместа в продължение на 40 мин. е добавен CH₃I (3.4g, 24.0mmol) в една порция. Реакционната смес е разбърквана за 5 часа, третирана с 300 ml вода и екстрахирана три пъти с етилов етер. Обединените органични слоеве са измити с наситен р-р на NaCl и изсушени над Na₂SO₄. След отстраняване на разтворителя, остатъкът е пречистен със силикагел flash хроматография (CHCl₃/хексани 6:1) за получаване на желания продукт 11-3 като твърда маса.

Rf(силика гел, 100% CHCl₃) = 0.40

¹H, NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (dd, 1H), 7.68 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

3-[6-терц-Бутоксикарбонил-метил-амино)-пиридин-3-ил]-акрилова етилов естер (11-4)

Смес от 11-3 (6.0g, 20.9 mmol), етилов акрилат (6.3ml, 62.7 mmol), триетиламин (17ml, 125.5 mmol), три-о-толилфосфин (1.3g, 6.2 mmol) и Pd(Oac)₂ (0.5g, 2.1 mmol) в 50 ml CH₃CN е прочистена с аргон за 5 минути и последващо загряване на обратен хладник при 110°C за 20 часа. Сместа е охладена и концентрирана. Остатъкът е пречистен със

силика гел flash хроматография (etOAc/хексани 1:3) за получаване на желания продукт 11-4 като масло.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (bs, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.34 (t, 3H).

3-Бензиламино-3-[6-(терц-бутоксикарбонил-метил-амино)-пиридин-3-ил]-пропионова киселина етилов естер (11-5)

Смес от 11-4 (1.7g, 5.6mmol) и бензиламин (8ml, 73.2mmol) е загрявана в затворена епруветка на 95°C за 24 часа. Суровата реакционна смес е пречистена със силика гел flash хроматография (EtOAc/хексани 1:3 до 1:1) за получаване на желания продукт 11-5 като масло.

R_f (силика гелр EtOAc/хексани 1:1) = 0.63

3-Амино-3-[6-(терц-бутоксикарбонил-метил-амино)-пиридин-3-ил]-пропионова киселина етилов естер (11-6)

Смес от 11-5 (1.5g, 3.6mmol), 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.3g), AcOH (5.5ml) и EtOH (50 ml) е прочистена с аргон 3 пъти под вакуум. Реакционната смес е разбърквана в условия на балонно хидрогениране за 16 часа и филтрувана през целит. След отстраняване на разтворителя, желаният продукт 11-6 е получен като ацетатна сол.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 4.50 (dd, 1H), 4.15 (q, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 1.25 (t, 3H).

3-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-[2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил]-пропионова киселина (11-7)

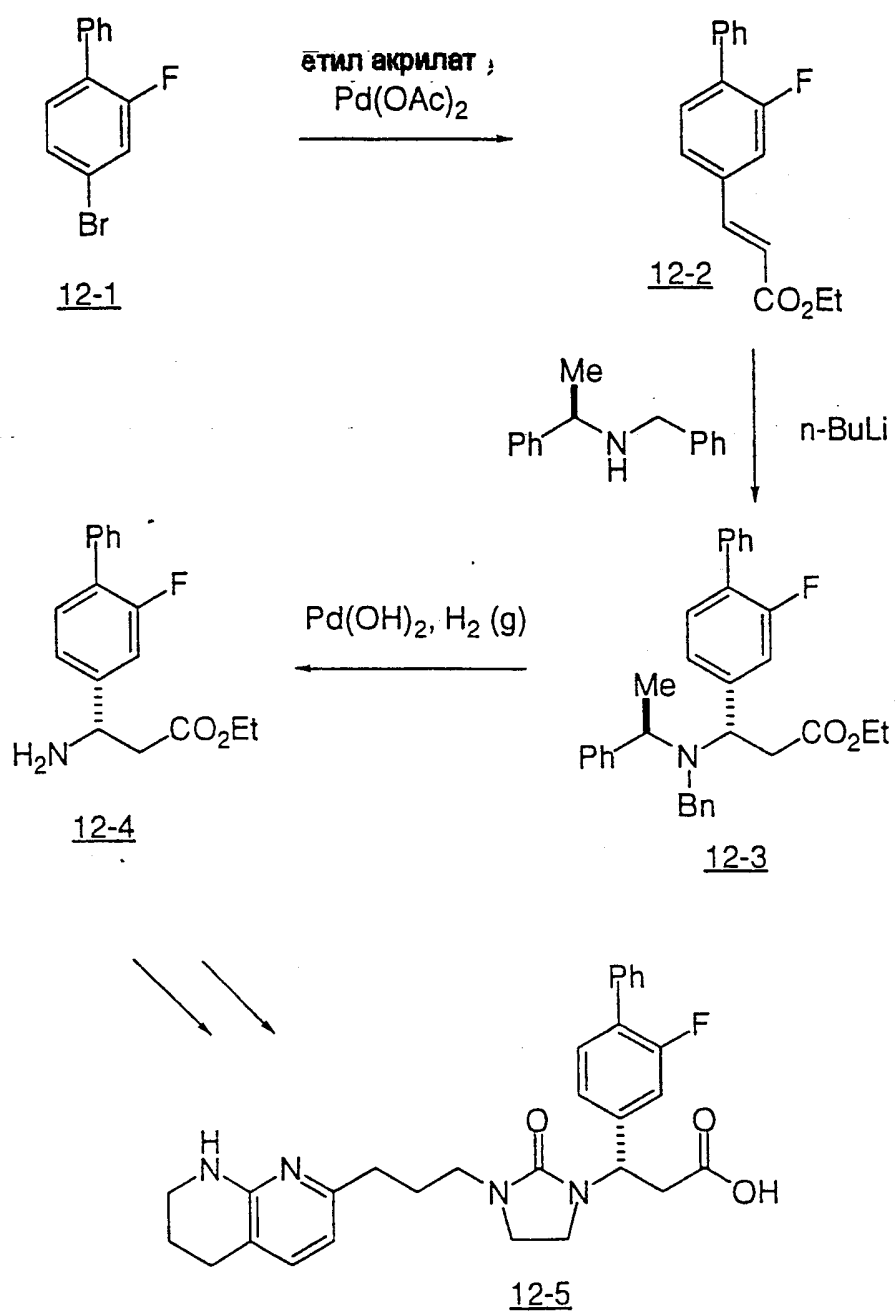
Главното съединение 11-7 е получено като TFA сол от 2-9A и 11-6 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.92 (dd, $J=9.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.63 (d,

13.07.00

$J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.28 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 5H), 3.28-3.17 (m, 3H), 3.05(m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.82 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.98-1.84 (m, 4H).

СХЕМА 12



3-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-акрилова киселина етилов естер (12-2)

Разтвор на 2-флуоро-4-бромобифенил 12-1 (7.5g, 31.8mmol), етилов акрилат (4.3ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.714g, 3.2mmol), три-о-толилфосфин (1.94g, 1.5mmol) и триетиламин (12ml) е загрявана на 100°C в затворена епруетка за 12 часа. Реакционната смес е охлаждавана до стайна температура и разреждана с дихлорметан (40ml). Органичният разтвор е измит с 10% воден р-р на лимонена киселина (20 ml), наситен р-р на NaHCO_3 и наситен р-р на NaCl (20 ml). Органичният разтвор е изсушен над MgSO_4 , филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (95:5 до 90:10 хексани/ EtOAc) за получаване на акрилатен естер 12-2 като бяла твърда маса.

TLC R_f = 0.44 (10% етил ацетат/хексани)л

3-[Бензил-(1-(R)-фенилетил)-амино]-3-(2-флуоро-бифенил-4-ил)-пропионова киселина етилов естер (12-3)

Охладен (0°C) разтвор на (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламин (8.9 ml, 42.6 mmol) в THF (100ml) е третиран с n-бутиллитий (26.6 ml на 1.6M разтвор в хексани; 42.6mmol). След разбъркване за 10 минути, пурпурният разтвор е охлаждан до -78°C и третиран с разтвор на естер 12-2 (5.76g, 21.3 mmol) в THF (10ml). След разбъркване за 20 мин. разтворът е загасяван с наситен воден р-р на NH_4Cl (5ml), и студената баня е отстранявана. Реакционната смес е разреждана с Et_2O (100ml) и измита с 10% воден р-р на лимонена киселина (50ml), наситен р-р NaHCO_3 (50ml), 5% воден р-р на оцетна к-на (30ml), 10% K_2CO_3 (50 ml) и наситен р-р NaCl (50 ml). Разтворът е изсушаван над MgSO_4 , филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (90:10 хексани/ EtOAc) за получаване на 12-3.

TLC R_f = 0.48 (10% етил ацетат/хексани).

3-Амино-3-(2-флуоро-бифенил-4-ил)-пропионова киселина етилов естер (12-4)

Разтвор на дибензиламин 12-3 (5.65 g, 11.75 mmol) в EtOH/HOAc (90/10ml) е прочистен с аргон и третиран с Pd(OH)₂ (3 g) и поставен при 1atm H₂ газ за 12 часа. Допълнителни порции (2.5g) от Pd(OH)₂ са добавени след 24 часа, 48 часа и 144 часа. Реакционната смес е прочиствана с аргон, филтрувана през целит и филтратът е разтворен във воден HCl (pH=1). Водният разтвор е измиван с EtOAc, неутрализиран с наситен р-р на NaHCO₃ и екстрахиран с EtOAc (3 x 30 ml). Обединените органични разтвори са измивани с наситен р-р на NaCl, изсушени над MgSO₄, филтрувани и концентрирани за получаване на желаня продукт 12-4.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (m, 8H), 4.10 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.18 (m, 3H) ppm.

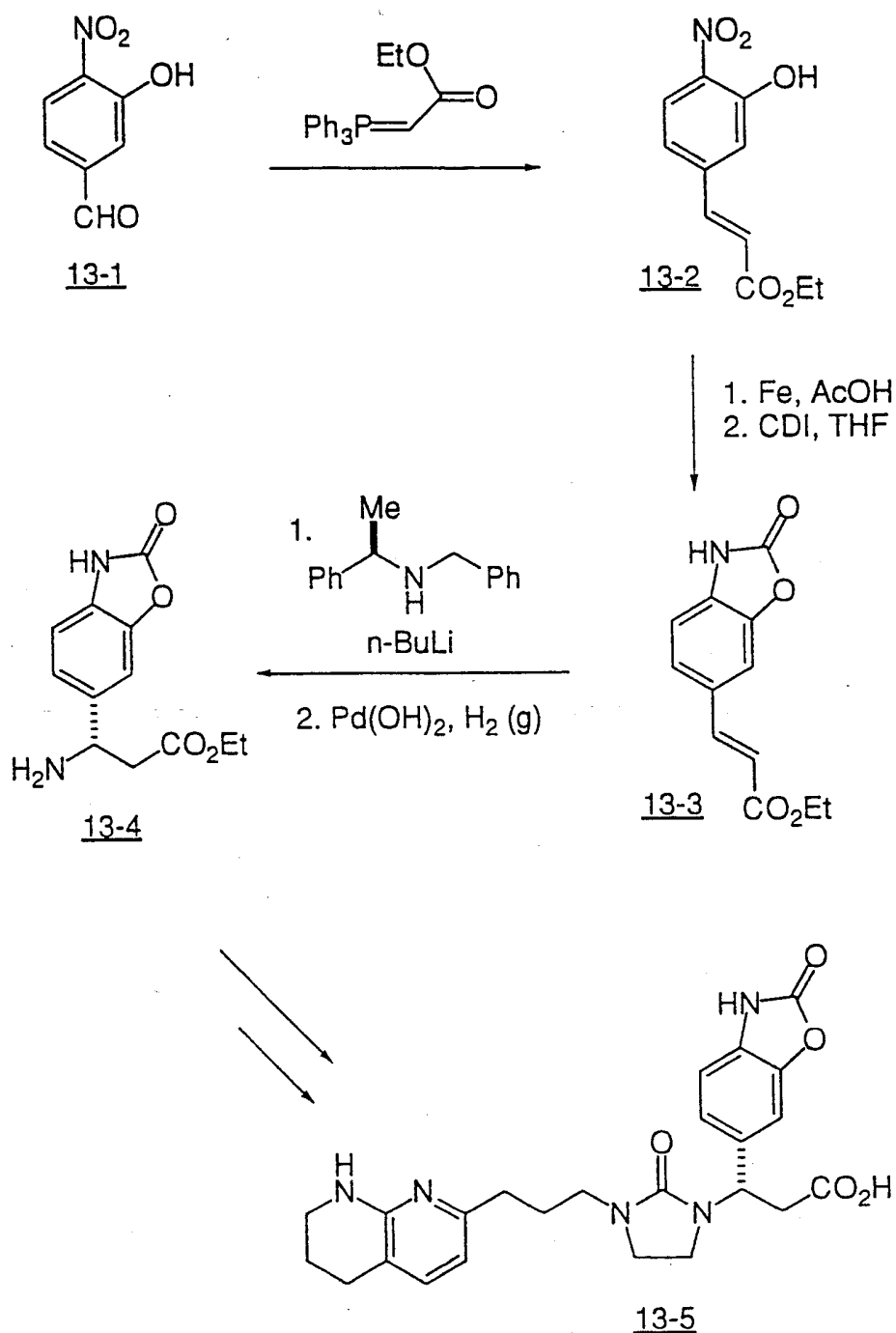
3(S)-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-[2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил]-пропионова киселина (12-5)

Главното съединение 12-5 е получено от 2-9A и 12-4 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.49 (m, 9H), 6.64 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 3.31 (m, 9H), 2.83 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.97 (m, 4H) ppm.

13.07.00

CXEMA 13



3-(3-Хидрокси-4-нитро-фенил)-акрилова киселина етилов естер (13-

2)

Към разтвор от алдехид **13-1** (15.0 g, 98.0 mmol) в CH_2Cl_2 (300 ml) бавно е прибавен карбоетоксиметилентрифенилфосфоран (34.1g, 98.0mmol). Оранжевият разтвор е разбъркван за 12 часа на стайна

температура. Разтворът е концентриран до паста и пречистен с flash хроматография (10% EtOAc/CH₂Cl₂) за получаване на 13-2 като жълта твърда маса.

TLC R_f = 0.51 (30% етил ацетат/хексани).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J=16.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=15.9 Hz, 1H), 4.25 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J=6.9 Hz, 3H) ppm.

3-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-акрилова киселина етилов естер (13-3)

Към разтвор на нитрофенол 13-2 (12.0g, 57.4 mmol) в топъл (70°C) AcOH/H₂O (200 ml) е добавен железен прах (9.61 g, 172.2 mmol). Кафявата хетерогенна смес е разбърквана за 30 минути на 70-80°C. Сместа е филтрувана гореща през целит и целитното ложе е измивано с EtOAc (2 x 200 ml). Филтратът внимателно е неутрализиран с наситен р-р на NaHCO₃ (3 x 100 ml). Разтворът е изсушаван над MgSO₄, филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистваан с flash хроматография (5% MeOH в CH₂Cl₂) за получаване на оранжева твърда маса (9.6 g, 81%). Част от тази твърда маса (4.5g, 21.7 mmol) е разтворена в THF (150 ml) и третирана с 1,1-карбонилдиимидазол (3.87 g, 23.8 mmol) и разтворът е разбъркван на стайна температура за 24 часа.. Разтворът е разреден с EtOAc (100 ml) и измит с 10% HCl (50 ml) и наситен р-р на NaCl (500 ml). Разтворът е изсушен над MgSO₄, филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (5% MeOH в CH₂Cl₂) за получаване на 13-3 като жълта твърда маса.

TLC R_f = 0.49 (5% MeOH/CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 CD₃OD) δ 7.77 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J= 15.9 Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

3(S)-Амино-3-(2-оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-пропионова
киселина етилов естер (13-4)

Разтвор на (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламин (4.08 g, 19.3 mmol) в THF (120 ml) на 0°C е третиран с n-BuLi (7.72 ml от 2.5M разтвор в хексани). Полученият разтвор е разбъркван на 0°C за 30 минути и след това изстуден до -78°C. Добавен е разтвор на акрилат 13-3 (1.5 g, 6.43 mmol) в THF (20 ml). След разбъркване за 15 мин. при -78°C е добавян наситен р-р на NH₄Cl (25 ml) и студената баня е отстранявана. Сместа е загрявана до стайна температура и екстрахирана с Et₂O (2 x 40 ml). Обединените органични екстракти са измити с наситен р-р на NaCl (30 ml), изсушени над MgSO₄, филтрувани и концентрирани. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (30% етил ацетат/хексани) за получаване на 2.74g β -аминоестер като жълто масло. Аминоестерът е разтварян в EtOH/H₂O/AcOH (54ml/4.8ml/1.2ml), дегазиран е с аргон и третиран с Pd(OH)₂ (2.74g). Сместа е поставяна при 1atm H₂. След разбъркване за 18 часа, сместа е разреждана с EtOAc и филтрувана през целит. Филтратът е концентриран за получаване на естер 13-4 като мръсно бяла твърда маса.

TLC R_f = 0.10 (5% MeOH/CH₂Cl₂).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, J=1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.65 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm.

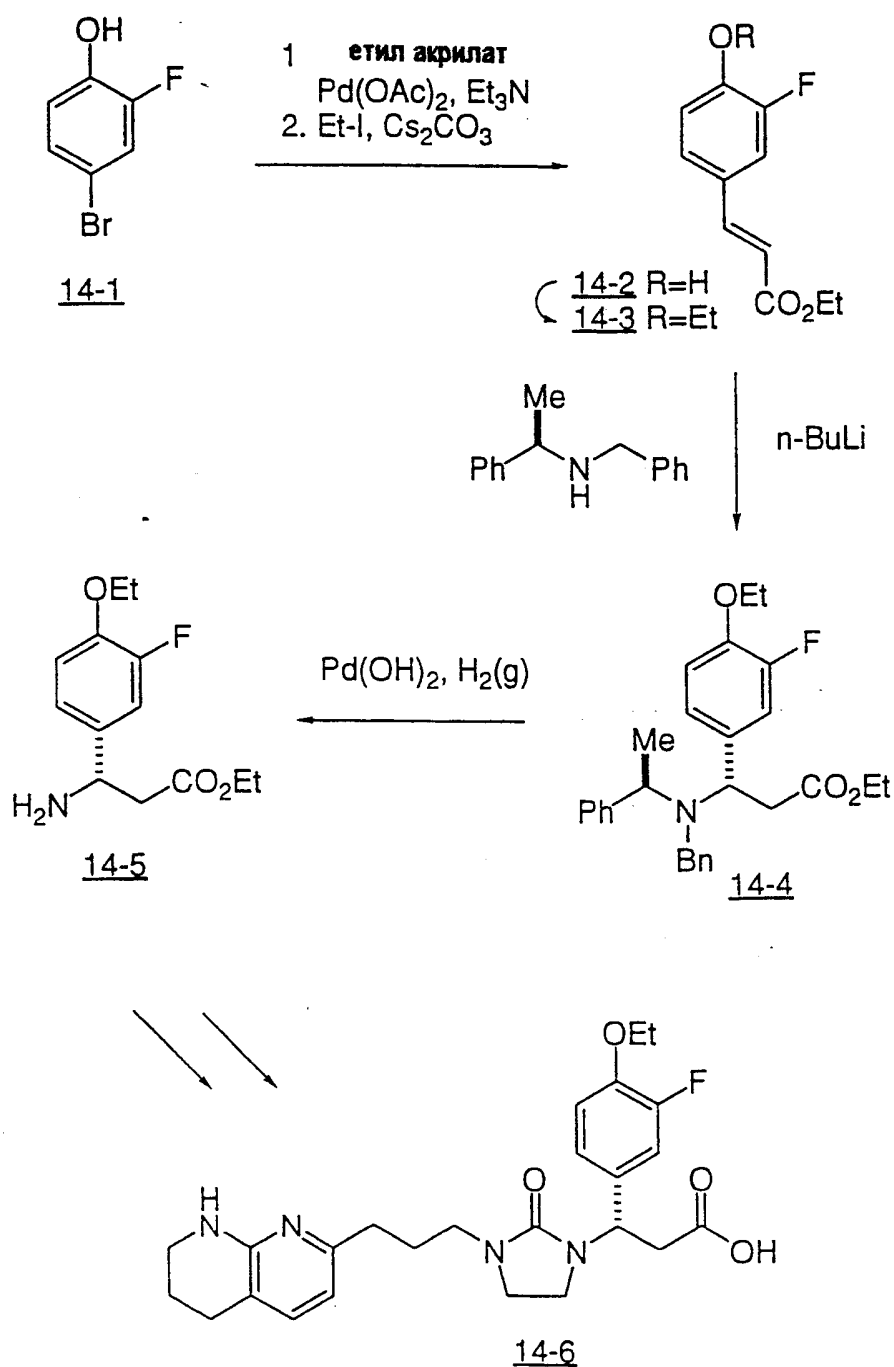
2(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (13-5)

Главното съединение 13-5 е получено от 2-9A и 13-4 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.30 (m, 9H), 2.82 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.96 (m, 6H) ppm.

13:07:00

СХЕМА 14



3-(4-Хидрокси-3-флуорофенил)-акрилова киселина етилов естер (14-2)

Разтвор на 2-флуоро-4-бромофенол 14-1 (50g, 261.8 mmol), етил ацетат (34 ml), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.5g), три-*o*-трифосфин (5g) и триетиламин

(83 ml) е загряван до 100°C в затворена епруветка за 12 часа. Реакционната смес е охладена до стайна температура и разреждана с дихлорметан (100 ml). Органичният разтвор е измит с 10% воден р-р на лимонена киселина (40 ml), наситен р-р на NaHCO_3 и наситен р-р на NaCl (40 ml). Органичният разтвор е изсушен над MgSO_4 , филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (50:50 хексан/ EtOAc до 100% EtOAc) за получаване на акрилова киселина 14-2 като бяла твърда маса.

TLC RF = 0.45 (50% етил ацетат/хексани).

3-[Бензил-(1(R)-фенилетил)-амино]-3-(4-етокси-3-флуорофенил)-пропионова киселина етилов естер (14-4)

Към разбъркван разтвор от 14-2 (49.25 g, 234.5 mmol) в DMF (600 ml) е добавян Cs_2CO_3 (84.1 g, 257.9 mmol) и етил йодид (18.8 ml, 234.5 mmol). След разбъркване в продължение на 12 часа на стайна температура, реакционната смес е разреждана с EtOAc (1L) и измита с вода (6 x 300 ml), 10% воден р-р на лимонена киселина (200 ml), наситен р-р на NaHCO_3 (200 ml) и наситен р-р на NaCl (300 ml). Органичният разтвор е изсушен над MgSO_4 , филтруван и концентриран за получаване на 52.9 g (95%) от продукта 14-3 като оранжево масло, което кристализира при престояване. Изстуден разтвор (0°C) на (R)-(+)-N-бензил- α -метилбензиламин (71 ml, 339.4 mmol) в THF (650 ml) е третиран с n-бутиллитий (212 ml 1.6M разтвор в хексани; 339.4 mmol). След разбъркване за 10 минути, пурпурният разтвор е охладен до -78°C и третиран с разтвор на естер 14-3 (53.8g, 226.3 mmol) в THF (100 ml). След разбъркване за 20 минути, разтворът е загасяван с наситен р-р на NH_4Cl (50 ml) и студената баня е отстранявана. Реакционната смес е разреждана с Et_2O (1000 ml) и измита с 10% воден р-р на лимонена киселина (300 ml), наситен р-р на NaHCO_3 (300 ml), 5% оцетна к-на (300 ml), 10% воден р-р на K_2CO_3 (300 ml) и наситен р-р на NaCl (200 ml). Разтворът е изсушен над

MgSO₄, филтруван и концентриран. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (85:15 хексани/EtOAc) за получаване на 14-4.

TLC Rf=0.39 (25% етил ацетат/ хексани).

3-Амино-3-(4-Етоксифлуорофенил)-пропионова киселина етилов естер (14-5)

Разтвор на дибензиламин 14-4 (300g, 66.8 mmol) в EtOH/HOAc (340/30 ml) е пречистен с аргон и третиран с Pd(OH)₂ (6g) и поставен в 1atm H₂ за 12 часа. Допълнителни порции (2.5 g) от Pd(OH)₂ са добавяни след 24 и 48 часа. Реакционната смес е пречистена с аргон, филтрувана през целит и филтратът е обединен. Филтратът е концентриран за получаване на желанния амин 14-5.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.19 (m, 3H), 4.62 (m, 1H), 4.07 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 1.39 (m, 3H), 1.18 (m, 3H) ppm.

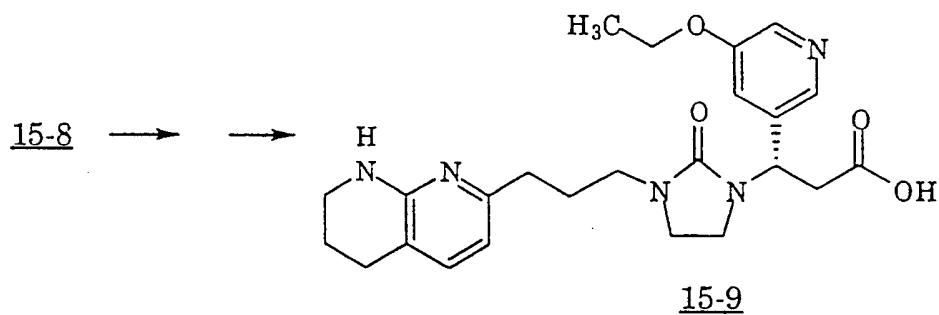
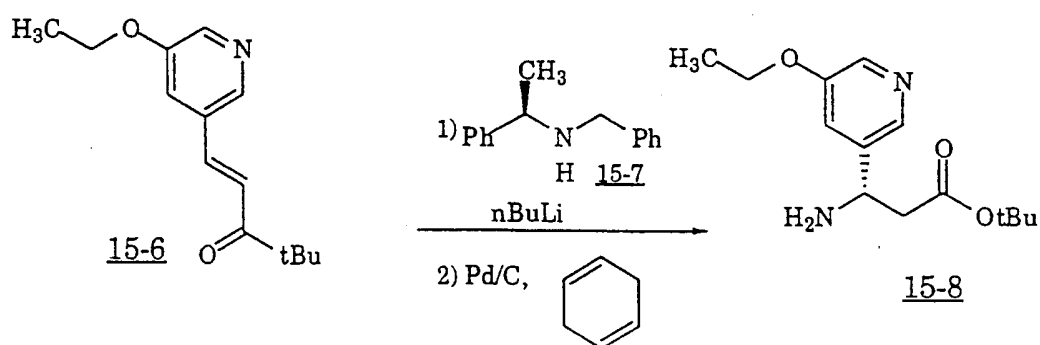
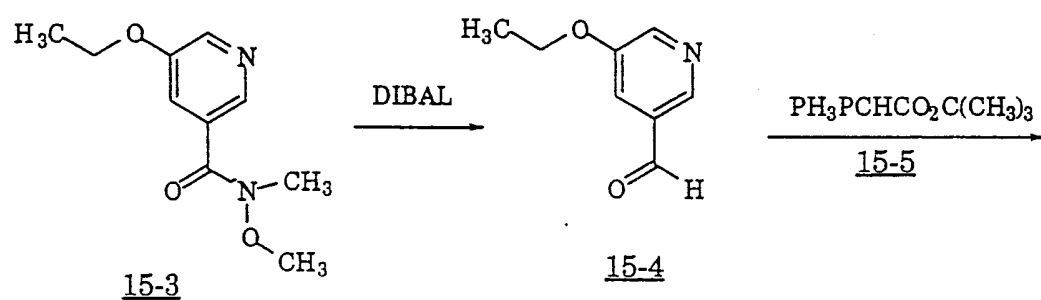
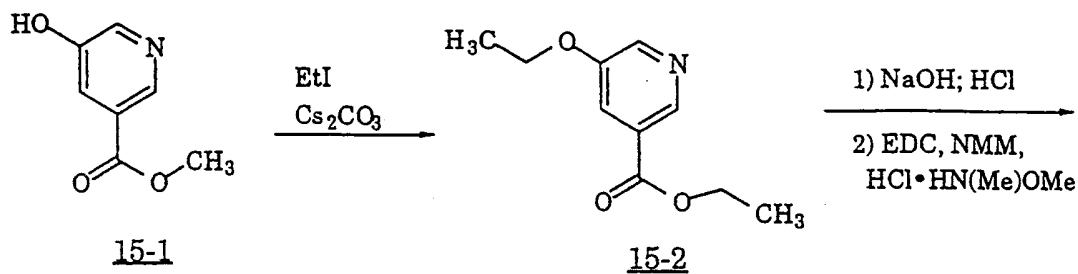
3-(S)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил} пропионова киселина (14-6)

Главното съединение 14-6 е получен от 2-9A и 14-5 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.53 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.48 (m, 6H), 3.15 (m, 1H), 2.78 (m, 6H), 2.455 (m, 2H), 1.96 (m, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm.

13:07:00
146

CXEMA 15



5-Етоксиг-никотинова киселина етилов естер (15-2)

Смес от 8-хидрокси-никотинова киселина метилов естер 15-1 (15g, 90.8 mmol), етил йодид (14.5 g, 181.6 mmol), цезиев карбонат (29.5 g, 90.8 mmol) и DMF (150 ml) е разбърквана на стайна температура за 3 часа. Реакционната смес е разредена с Et₂O и след това измита с 10% K₂CO₃, наситен р-р на NaCl, изсушена (MgSO₄) и концентрирана за получаване на естер 15-2 като червено масло.

TLC R_f = 0.52 (силика гел, 75% EtOH/хексани)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.40 (q, 2H, J=7 Hz), 4.12 (q, 2H, J=7Hz), 1.43 (m, 6H).

5-Етоксиг-N-метокси-N-метил-никотинамид (15-3)

Към разтвор от 15-2 (15g, 72mmol) в EtOH (100 ml) е добавена 1N NaOH (80 ml, 80 mmol). След разбъркване в продължение на 1 час, разтворителите са изпарявани и остатъкът е разтворен в 1N HCl (80 ml, 80 mmol) и след това концентриран, ацеотропиран с CH₃CN за получаване на сурова киселина. Суровата киселина е суспендирана в DMF (200 ml) и след това третирана с HCl *HN(Me)OMe (13.9 g, 144 mmol), EDC (15.1 g, 79.2 mmol), HOBT (9.6 g, 72 mmol) и NMM (60 ml, 576 mmol). Сместа е разбърквана за 18 часа, и след това концентрирана. Остатъкът е разтворен в етил ацетат, измит с 10% K₂CO₃, наситен р-р на NaCl, изсушен (MgSO₄) и концентриран за получаване на амид 15-3 като кафяво масло.

TLC R_f=0.30 (силика гел, 70:25:5 хлороформ/етил ацетат/MeOH).

5-Етоксиг-пиридин-3-карбалдехид (15-4)

Към разтвор на 15-3 (14.0g, 66.5 mmol) и CH₂Cl₂ (200 ml) на -78oC под аргон е добавен DIBAL (1.0M хексани, 90ml) на капки в продължение на 30 минути. След 30 минути разтворът е затоплян до 0°C за 1 час. Реакцията е загасявана с 100ml 1.0M Rochelle's сол, разбърквана е за 1 час и след това е екстрахирана с Et₂O.

Органичният слой е изсушаван (MgSO_4) и след това концентриран за получаване на алдехид 15-4 като кафяво масло.

TLC $R_f=0.32$ (силика гел, 70:25:5 хлороформ/етил ацетат/MeOH)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.14 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 1.43 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

3-(5-Етоксипиридин-3-ил)-акрилова киселина терц-бутил естер (15-6)

Смес от 15-4 (8.0g, 51.6 mmol), 15-5 (20 g, 54.2 mmol) и бензол (150 ml) е загрявана на обратен хладник за 30 минути. Сместа е разреждана с Et_2O и след това измита с 10% K_2CO_3 , наситен р-р на NaCl и изсушена (MgSO_4). След отстраняване чрез изпаряване на разтворителя, остатъкът е хроматографиран (силика гел, 30% EtOAc/хексани) за получаване на 15-6 като жълта твърда маса.

TLC $R_F=0.41$ (силика гел, 70:25:5 хлороформ/етил ацетат/MeOH)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.31 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 7.27 (s, 1H), 6.40 (d, 1H, $J=16\text{Hz}$), 4.10 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 1.54 (s, 9H), 1.44 (m, 3H)

3(S)-Амино-3-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (15-8)

Към разбъркван разтвор от 15-7 (500 mg, 2.38 mmol) и THF при 0°C е добавен $n\text{BuLi}$ (2.5 M THF, 0.95 ml) на капки. След 20 минути, разтворът е охлаждан до -78°C и е добавен 15-6 (500 mg, 1.98 mmol), разтворен в 3 ml THF. След 15 минути, реакцията е загасявана с наситен р-р на NH_4Cl , след което охлаждащата баня е отстранявана. Разтворът е екстрахиран с етил ацетат. Органичната част е измита с наситен р-р на NaCl, изсушавана (MgSO_4) и е концентрирана. Остатъкът е разтворен в оцетна киселина (14 ml) и разтворът е прочистен с аргон за 30 минути. Добавен е 10% Pd/C (1g) и сместа е загрявана до 80°C . Добавен е на капки 1,4-циклохексадиен (6ml), като е поддържана вътрешна температура между 80°C и 90°C . След 5 часа

сместа е филтрувана през целит, концентрирана и след това ацеотропирана с толуол. Остатъкът е хроматографиран (силика гел, 5% [10:10:1 EtOH/NH₄OH/H₂O]/ 70:25:5 хлороформ/етил ацетат/ MeOH) за получаване на 15-8 като жълта твърда маса.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.08 (q, 2H, J=7Hz), 2.59 (m, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.40 (m, 12H).

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (15-9)

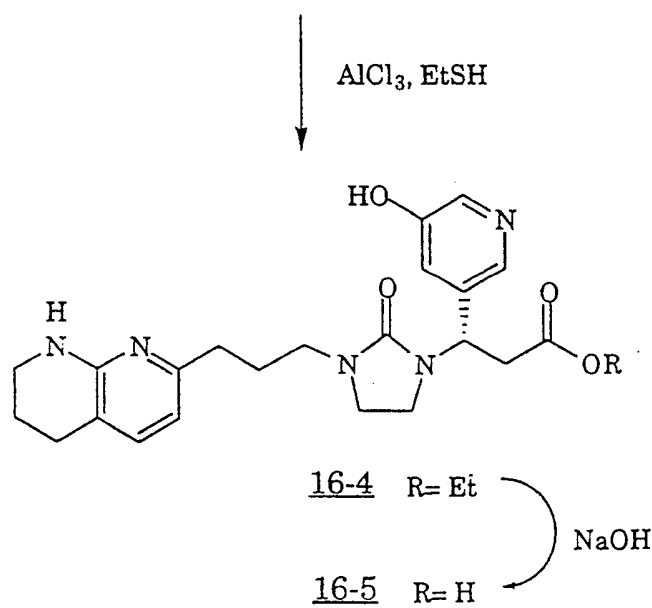
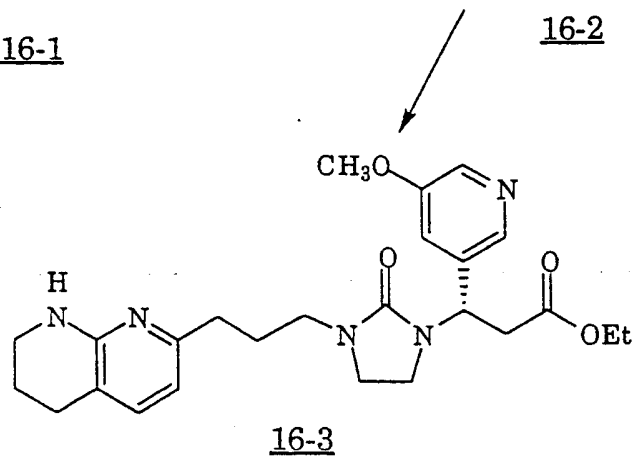
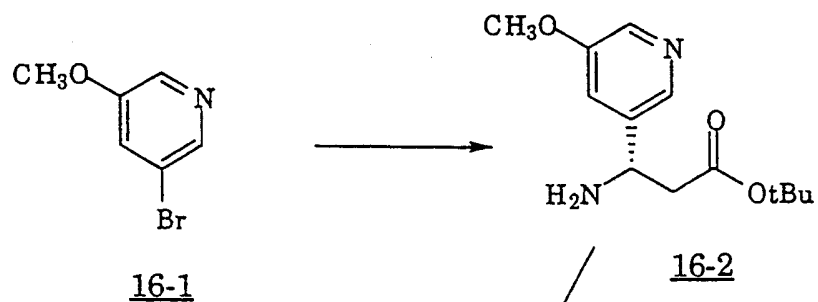
Главното съединение 15-9 е получено от 2-9A и 15-8 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC R_f=0.27 (силика гел, 10:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/NH₄Cl).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (m, 2H), 7.48 (d, 1H, J=7Hz), 7.35 (s, 1H), 6.55 (d, J=8Hz, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.13 (q, 2H, 7Hz), 3.31-3.70 (m, 7H), 3.06 (m, 2H), 2.55-2.85 (m, 6H), 1.85-2.15 (m, 5H), 1.42 (t, 3H, J=7Hz).

13.07.00
150

CXEMA 16



3(S)-Амино-3-(5-метокси-пиридин-3-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (16-2)

3-Бромо-5-метокси-пиридин 16-1 (изготвен както е описано в *J.Org.Chem.* 1990, 55, 69) е превърнат в 16-2 като е използвана процедурата описана по-рано за превръщане на 1-4 в 1-6.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.18 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$), 7.50 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 1.37 (m, 9H).

3(S)-(5-Метокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина етилов естер (16-3)

Главното съединение 16-3 е получено от 2-9A и 16-2 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC R_f = 0.27 (силика гел, 70:20:10 хлороформ/етил ацетат/MeOH)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 8.15 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.33 (d, 1H, 7Hz), 5.46 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.78 (s, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.30 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.67 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$), 2.52 (m, 2H), 1.85 (m, 6H), 1.23 (m, 3H).

3(S)-(5-Хидрокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина етилов естер (16-4)

Към разбъркван разтвор от 16-3 (200 mg, 0.427 mmol) и етанетиол (0.5ml) и CH_2Cl_2 (3 ml) е добавен AlCl_3 (570 mg, 4.28 mmol). След един час, реакцията е загасявана с наситен разтвор NaHCO_3 . Добавен е етил ацетат и реакционната смес след това е прочистена с аргон за 1 час. Органичният слой е отделен, измит с наситен р-р на NaCl , изсушен (MgSO_4) и след това концентриран за получаване на фенол 16-4 като жълто масло.

TLC R_f =0.22 (силика гел, 70:20:10 хлороформ/етил ацетат/MeOH)

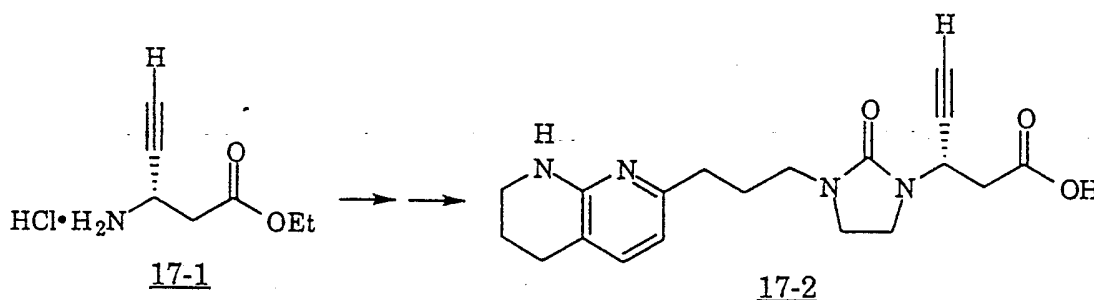
3(S)-(5-Хидрокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (16-5)

Главното съединение 16-5 е получено от 16-4 чрез основна хидролиза като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC Rf=0.39 (силикагел, 10:1:1 EtOF/вода/NH₄OH).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J=7Hz), 7.20 (s, 1H), 6.53 (d, J=8Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 3.51-3.68 (m, 2H), 3.46 (t, 2H, 5Hz), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.52-2.78 (m, 6H), 1.92 (m, 4H).

СХЕМА 17



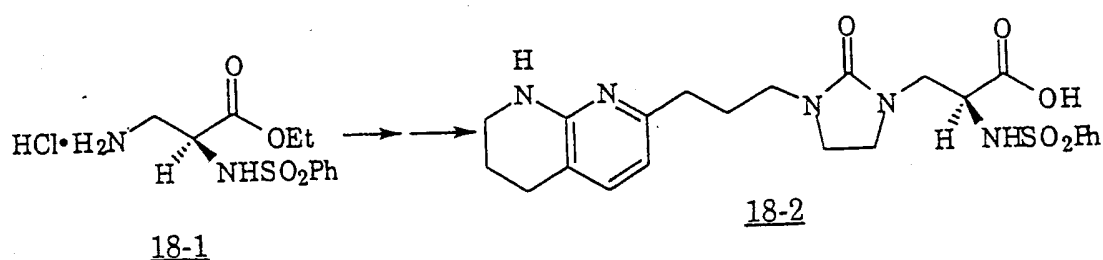
3(S)-(Етинил)-3-{2-оксо-3[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (17-2)

Главното съединение 17-2 е получено от 2-9А и 17-1 (за получаването вж. J.A.Zablcki, et al., *J.Med.Chem.*, 1995, 38, 237-2394) като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC Rf=0.32 (силика гел, 15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/NH₄OH).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J=7Hz, 1H), 6.53 (d, J=8Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 3.31-3.70 (m, 7H), 2.55-2.85 (m, 7H), 2.35 (m, 1H), 1.88-2.15 (m, 4H).

13.07.00

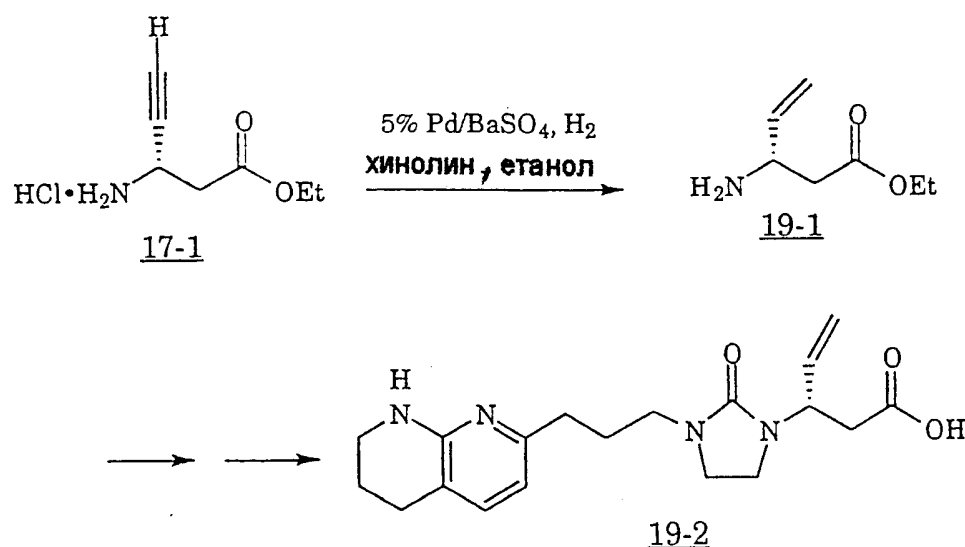
СХЕМА 18

2(S)-Бензолсулфониламино-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова
киселина (18-2)

Главното съединение 18-2 е получено от 2-9A и 18-1 (за получаването, вж.Схема А заместване на фенилсулфонил хлорид с 4-йодофенилсулфонил хлорид) като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC R_f = 0.23 (силика гел, 15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/
NH₄OH).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.10 (d, 1H, J=8Hz), 6.37 (d, 1H, J=7Hz), 3.61 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.02 AE3.18 (m,6H), 3.00 (m,2H), 2.68 (t, 2H,J=6Hz), 2.50 (m,2H), 1.79 AE1.90 (m, 4H).

СХЕМА 19

3-Амино-пент-4-енова киселина етилов естер (19-1)

Смес от 5% Pd/BaSO₄ (0.025 g) и хиолин (0.30 ml) е разбърквана под балон от водород за 30 минути. Добавен е 3-амино-пент-4-енова киселина етилов естер 17-1 (1.77 g, 10.0 mmol) в EtOH (15 ml) и разтворът е разбъркван за още 2.5 часа. Разтворът е филтруван през тапа от целит и концентриран in vacuo за получаване на 2.65g от суровия продукт 19-1.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.40-7.60 (br s, 2H), 6.11-5.96 (m, 1H), 5.58-5.53 (d, 1H), 5.44-5.41 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.12-2.86 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H).

3(S)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-и}-пент-4-енова киселина (19-2)

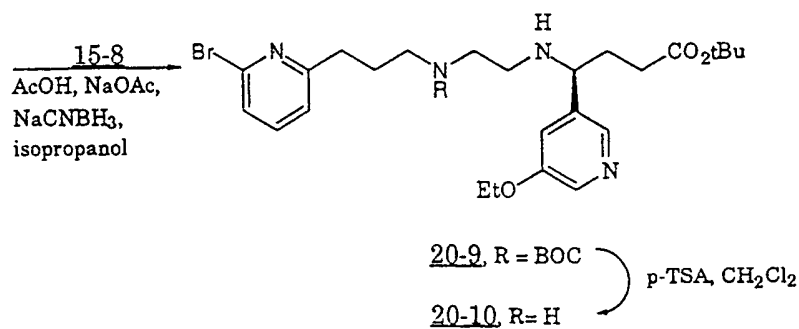
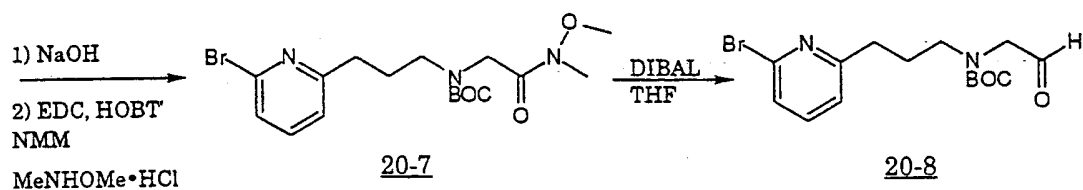
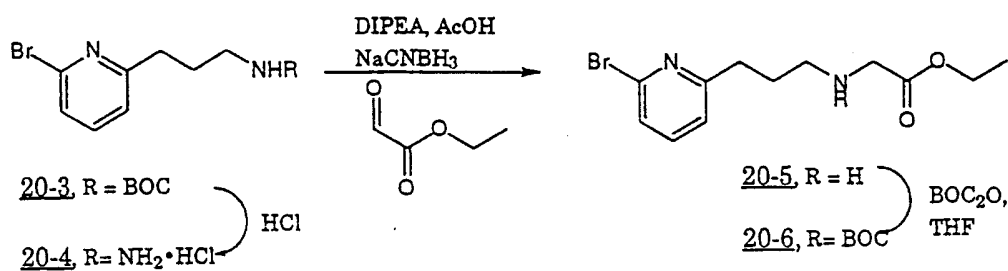
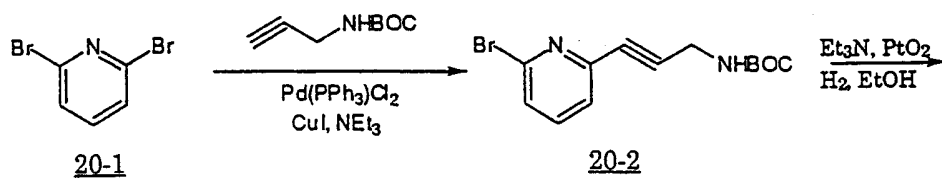
Главното съединение 19-2 е получено от 2-9A и 19-1 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) : δ 11.1 (s, 1H), 7.21-7.19 (d, 1H), 6.26-6.23 (d, 1H), 5.91-5.78 (m, 1H), 5.22-5.00 (m, 3H), 3.79-3.16 (m, 10H), 2.77-2.33 (m, 5H), 2.06-1.80 (m, 4H).

MS (FAB) 359 (M+1)

13:07:00
155

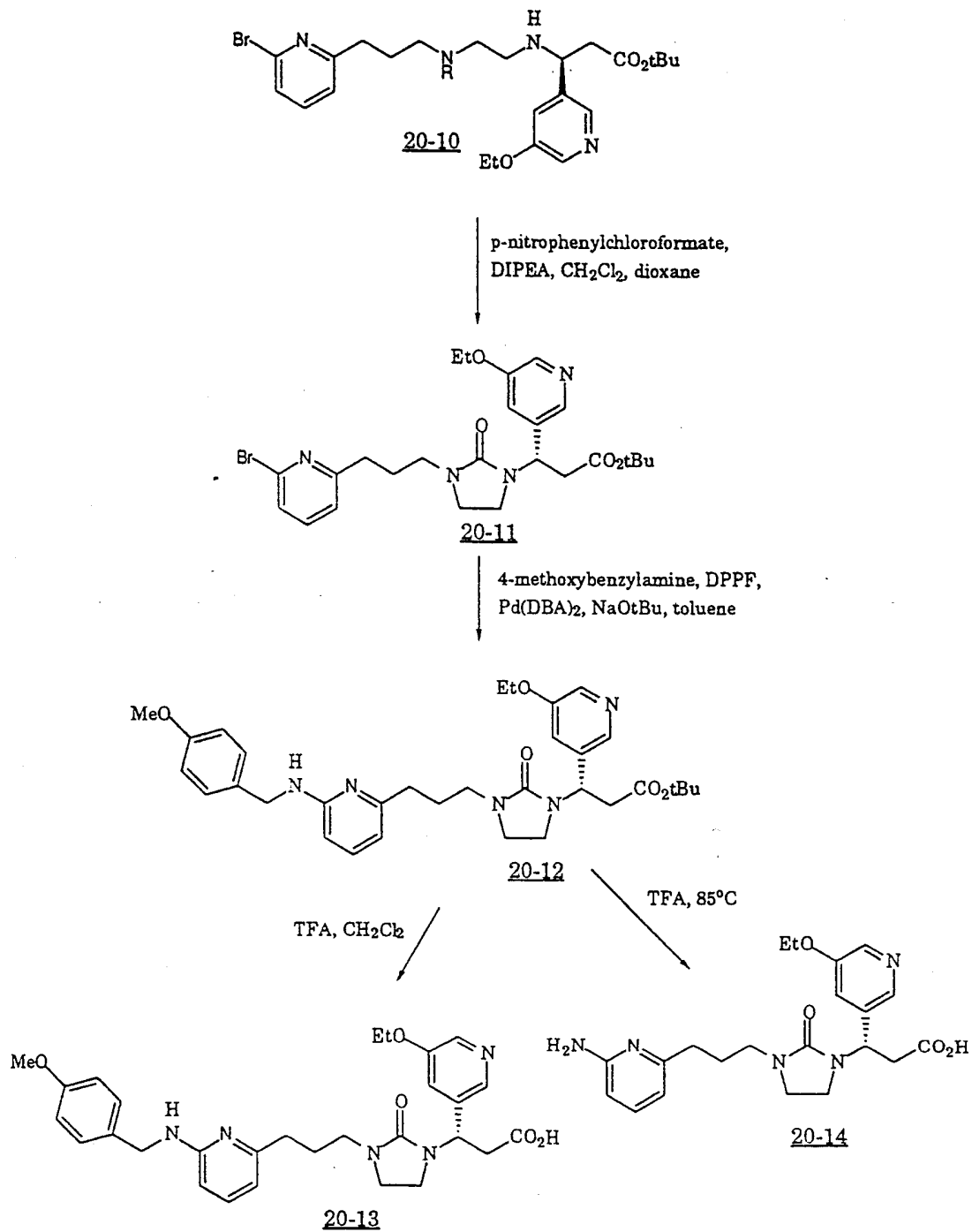
CXEMA 20



13.07.00

156

СХЕМА 20 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)



[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропил]-(2-оксо-етил)-карбамова
киселина терц-бутил естер (20-2)

Разтвор на 2,6-дибромопиридин 20-1 (111g, 468 mmol) и N-BOC-пропаргиниламин (80.0g, 515 mmol) в 500 ml триетиламин на 0°C е третиран с меден (I) йодид (2.23 g, 11.7 mmol). Сместа е прочиствана с аргон и след това е добавен дихлоробис(трифенилфосфин)-паладий(II) (8.22 g, 11.7 mmol). Разтворът е разбъркван на 0°C за един час, а след това на стайна температура за 16 часа. Разтворът е разреден с 250 ml етер и измит с H₂O (4 x 100 ml). Органичният екстракт е измит с наситен р-р на NaCl и изсушен над Na₂SO₄. Разтворителите са отстранени in vacuo и суровият продукт е пречистен със силика гел хроматография (25% EtOAc/хексан) за получаване на 20-2.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.53-7.34 (m, 3H), 4.82-4.80 (br s, 1H), 4.18-4.17 (d, 2H), 1.46 s, 9 H).

3-(2-{[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропил]-терц-бутоксикарбонил-амино}-етиламино) (20-3)

Към разтвор на 20-2 (79.8g, 257 mmol) в 350 ml етанол и триетиламин (26.8 ml, 193 mmol) е добавен платинов(IV) окис (2.91g, 12.8 mmol). След разбъркване в атмосфера от водород за 4 часа, разтворът е филтруван през целит и концентриран in vacuo. Суровият продукт е разтворен в EtOAc (200 ml) и измит с вода (4 x 250 ml) и наситен р-р на NaCl (250 ml), изсушен над Na₂SO₄, филтруван и концентриран in vacuo. Суровият материал е пречистен със силика гел хроматография (10% EtOAc/CHCl₃) за получаване на 20-3.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.48-7.42 (t, 1H), 7.32-7.29 (d, 1H), 7.13-7.10 (d, 1H), 4.71-4.70 (br s, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.82-2.77 (t, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропиламин *хидрохлорид (20-4)

Разтвор на 20-3 (3.33g, 10.5 mmol) в EtOAc (150 ml) е наситен с HCl газ и разбъркван на стайна температура за 2 часа. Разтворителят е отстранен in vacuo за получаване на 20-4. Суровият продукт е използван в следващия етап без по-нататъшно пречистване. .

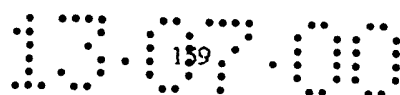
[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропиламино]-оцетна киселина етилов естер (20-5)

Разтвор на 3-(6-бромо-пиридин-2-ил)-пропиламин 20-4 (25.6 g, 89.1 mmol), диизопропилетиламин (46.5 ml, 267 mmol), оцетна киселина (28 ml, 490 mmol) и етил глиоксилат (10.9g, 107 mmol) в 200 ml метанол е разбъркван на стайна температура за един час. Добавен е бавно със спринцовка с помпа 1M разтвор на NaCNBH₃ в THF (98.0 ml), 98.0 mmol) в продължение на 4 часа. Полученият разтвор е разбъркван за 12 часа, след което разтворителят е отстранен in vacuo и остатъкът е разтворен в хлороформ и филтруван. След това разтворът е измит с 10% Na₂CO₃, изсушен нас Na₂SO₄ и разтворителят е отстранен in vacuo за получаване на суров амин. Суровият продукт е пречистен със силика гел хроматография (7% MeOH/CHCl₃) за получаване на 20-5 в 3:2 смес от етилови и метилови естери.

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 7.47-7.43 (t, 1H), 7.31-7.27 (t, 1H), 7.13-7.10 (d, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.68-2.63 (t, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H).

{[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропил]-терц-бутоксикарбонил-амино}-оцетна киселина етилов естер (20-6)

Към разтвор от [3-(6-бромо-пиридин-2-ил)-пропиламино]-оцетна киселина етилов естер 20-5 (17.6g, 58.6 mmol) в THF (200 ml) е добавен ди-терцбутилдикарбонат (15.3g, 70.3 mmol). След разбъркване на стайна температура за 16 часа, разтворителите са отстранен in vacuo. Продуктът е пречистен със силика гел хроматография (5% MeOH/CHCl₃) за получаване на 20-6.



^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.47-7.42 (m, 1H), 7.32-7.28 (t, 1H), 7.16-7.10 (t, 1H), 4.22-4.15 (q, 2H), 3.95-3.85 (d, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.80-2.75 (t, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 9H), 1.31-1.23 (m, 3H).

[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропил]-[(метокси-метил-карбамоил)-метил]-карбамова киселина *терц*-бутил естер (20-7)

Към разтвор на 20-6 (23.4 g, 58.4 mmol) в етанол (200 ml) е добавена NaOH (100 ml 1M воден р-р, 100 mmol). След разбъркване за 1 час на 50°C е добавена HCl (10.3 ml 12M, 4.75) в 50 ml EtOH и сместа е изпарявана за получаване на масловиден остатък. Остатъкът е изпаряван от етанол три пъти и след това от ацетонитрил три пъти, като се получава жълта твърда кора, която е изсушена във вакуум при $<2\text{mm Hg}$ за 2 часа. След това остатъкът е разтворен като мътилка в ацетонитрил (180ml), и хлороформ (180ml), и NMM (41.7 ml, 379 mmol), и са добавени N,O-диметилхидроксиламин (11.9g, 122 mmol), HOBT (10.2 g, 75.9 mmol), и EDC (14.5g, 75.9 mmol). След разбъркване в продължение на 15 часа, сместа е изпарявана до сухо, остатъкът е разтварян като мътилка в EtOAc, измиван с наситен р-р на NaHCO_3 , наситен р-р на NaCl и изсушаван над Na_2SO_4 . Отстраняване чрез изпаряване на разтворителя, последвано от изпаряване от толуол за премахване остатъчния NMM, дава 20-7 като жълто масло.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.48-7.41 (m, 1H), 7.32-7.28(t, 1H), 7.17-7.11 (t, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.73-3.70 (d, 3H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.80-2.75 (t, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.45 (m, 9H).

[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропил]-(2-оксо-етил)-карбамова киселина *терц*-бутил естер (20-8)

Към разбъркван разтвор на 20-7 (14.9g, 35.7 mmol) и THF (100 ml) на -78°C е добавен DIBAL (1.0M/хексани, 53.6 ml, 53.6 mmol) на капки в продължение на 20 минути.. След 1 час, сместа е затопляна до стайна температура и загасявана с внимателно добавяне на 20 ml MeOH. След това са добавени 200ml 1.0M Rochelle's сол, след което

охлаждащата баня е отстранявана. Сместа е разбърквана за 1 час и след това разреждана с Et₂O. След разбъркване още 30 минути, органичната част е отделяна и изсушена над MgSO₄. Отстраняване чрез изпаряване на разтворителя дава суров алдехид 20-8 като безцветно масло.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.59-9.56 (d, 1H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 3.53-3.26 (m, 4H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

3-(5-Етоксипиридин-3-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (20-9)

Смес от суров алдехид 20-8 (0.671g, 1.88 mmol), амин 15-8 (0.651g, 2.44 mmol), оцетна киселина (0.107mk, 1.88 mmol), NaOAc (1.54g, 18.8 mmol), и праховидни молекулни сита (1.20g) в 2-пропанол (15 ml) е разбърквана за 20 минути. Сместа е охлаждаема до 0°C и след това е добавян NaBH₃CN (0.354g, 5.64 mmol). След разбъркване 6 часа, pH на сместа е нагласено до ~2 с 1N HCl. Разтворът е разбъркван за още 10 минути, добавян е етил ацетат (20ml) и pH е нагласено до ~11 с 10% калиев карбонат. Органичните съставки са екстрахирани с етил ацетат, изсушени над Na₂SO₄ и отстранени in vacuo. Остатъкът е хроматографиран (силика гел, [70:25:5 CHCl₃/EtOH/MeOH]) за получаване на 20-9 като жълто масло с добив 95%.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 8.19-8.18 (d, 1H), 8.14-8.13 (d, 1H), 7.48-7.42 (t, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 4.6-4.02 (m, 3H), 3.30-3.18 (m, 4H), 2.74-2.45 (m, 7H), 1.92-1.86 (t, 2H), 1.45-1.38 (m, 21H).

3-{2-[3-(6-Бромопиридин-2-ил)-пропиламино]-етиламино}-3(S)-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (20-10)

Към разтвор на 3-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер 20-9 (0.085g, 0.141 mmol) в дихлорметан (5ml) е добавена p-толуолсулфоова киселина (0.161g, 0.847 mmol). Сместа е

разбърквана за 2 часа на стайна температура и след това е неутрализирана с 1N NaOH. Органичният слой е екстрахиран (3x 25 ml) с CHCl_3 , изсушен и концентриран *in vacuo*. Суровият продукт 20-10 не е пречистван (0.069g, 96% добив).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.23-8.21 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.28-7.25 (t, 1H), 7.04-7.01 (d, 1H), 6.28 (br s, 2H), 4.39-4.33 (t, 1H), 4.00-3.92 (q, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.79-2.71 (m, 3H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 12H).

3-{3-[3-(6-Бромо-пиридин-2-ил)-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-3(S)-(5-етокси-пиридин-3-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (20-11)

Към разбъркван разтвор на 20-10 (0.80g, 1.57 mmol) и диизопропилетиламин (0.823 ml, 4.72 mmol) в дихлорметан (10ml) на 0°C е добавен *p*-нитрофенил хлороформат (0.333g, 1.65 mmol). Разтворът е разбъркван за 30 минути и е добавян диоксан (10 ml), след което е загряван на обратен хладник за 4 часа. Добавен е EtOAc (100 ml) и органичните съставки са измити с 10% K_2CO_3 , изсушени и концентрирани *in vacuo*. Остатъкът е хроматографиран (силика гел [70:20:10 $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$]) за получаване на 20-11.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.22-8.18 (dd, 1H), 8.14-8.13 (t, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.11-7.09 (d, 1H), 4.09-4.04 (q, 2H), 3.34-3.16 (m, 5H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.44-1.37 (m, 12H).

MS $M+1 = 533.3$

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{3-[6-(4-метокси-бензиламино)-пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксо-имидазолидин-1-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (20-12)

Към разбъркван разтвор от 20-11 (0.075g, 0.142 mmol) в толуол (3ml) е добавен $\text{Pd}(\text{DBA})_2$ (0.0041g, 0.0071 mmol), DPPF (0.0039g, 0.0071 mmol) и NaOt-Bu (0.0163 g, 0.170 mmol) последван от *p*-

метоксибензиламин (0.0204 ml, 0.156 mmol). Полученият разтвор е загряван на 110°C за 2 часа. Разтворът е охладен и разтворителят е отстранен in vacuo. Продуктът е пречистен със силика гел хроматография (10% EtOH/EtOAc) за получаване на 20-12.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.21-8.20 (d, 1H), 8.14-8.13 (d, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.19-7.17 (t, 1H), 6.87-6.84 (d, 2H), 6.45-6.43 (d, 1H), 6.21-6.18 (d, 1H), 5.48-5.42 (t, 1H), 5.26 (br d, 1H), 4.38-4.37 (d, 2H), 4.09-4.01 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.18 (m, 5H), 3.07-2.87 (m, 3H), 2.63-2.58 (t, 2H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 12H).

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-метоксибензиламино]-пиридин-2-ил}-пропил)-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (20-13)

Към разбъркван разтвор на 20-12 (0.028 g, 0.047 mmol) в дихлорметан (10 ml) е добавен TFA (1ml). След 1 час, разтворителят е отстранен in vacuo и ацеотропиран двукратно с толуол (15 ml). Остатъкът е хроматографиран (силика гел, 25:10:1:1, последван от 15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/NH₄OH) за получаване на 20-13 като бяла твърда маса.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.21-8.20 (d, 2H), 7.50-7.46 (t, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.88-6.85 (d, 2H), 6.42-6.40 (d, 1H), 6.34-6.32 (d, 1H), 5.69-5.63 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.43-4.41 (d, 2H), 4.09-4.01 (q, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.75-3.44 (m, 3H), 3.24-2.86 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 3H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.44-1.41 (t, 3H).

MS (FAB) 534 (M+1)

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-3(S)-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова киселина (20-14)

Към разбъркван разтвор от 20-13 (0.031 g, 0.052 mmol) в дихлорметан (10 ml) е добавен TFA (1ml). Разтворът е разбъркван за 16 часа на 85°C, след което разтворителят е отстраняван in vacuo и ацеотропиран двукратно с толуол (15 ml). Остатъкът е

13.07.00

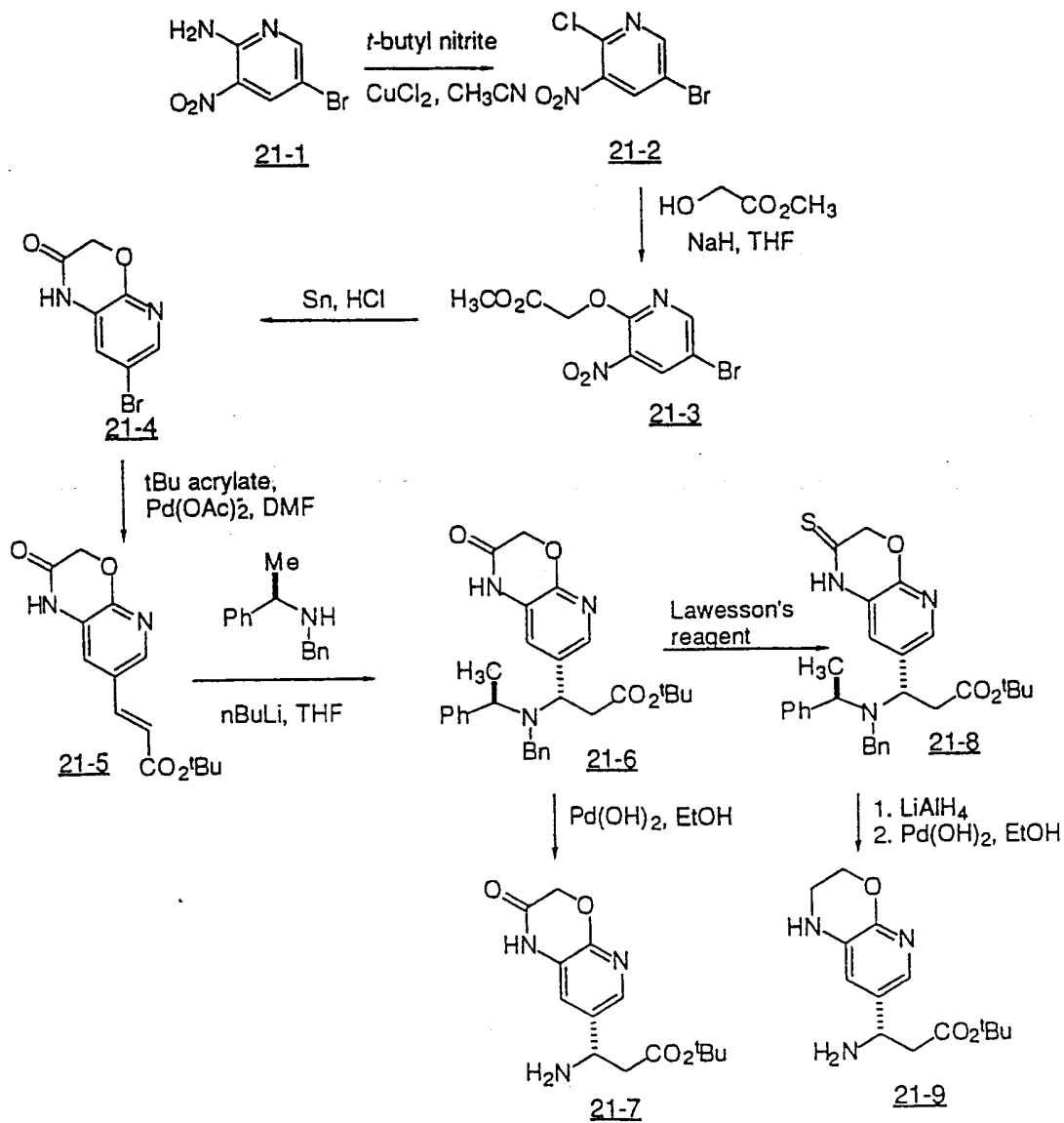
хроматографиран (силика гел 15:10:1:1 последван от 10:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/NH₄OH) за получаване на 20-14 като бяла твърда маса.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.13-8.10 (m, 2H), 7.59-7.54 (t, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.60-6.57 d, 2H), 5.53-5.47 (q, 1H), 4.15-4.09 (q, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.072.90 (m, 3H), 2.762.61 (m, 3H), 2.02-1.83 (m, 2H), 1.42-1.38 (t, 3H).

MS (FAB) 414 (M+1)

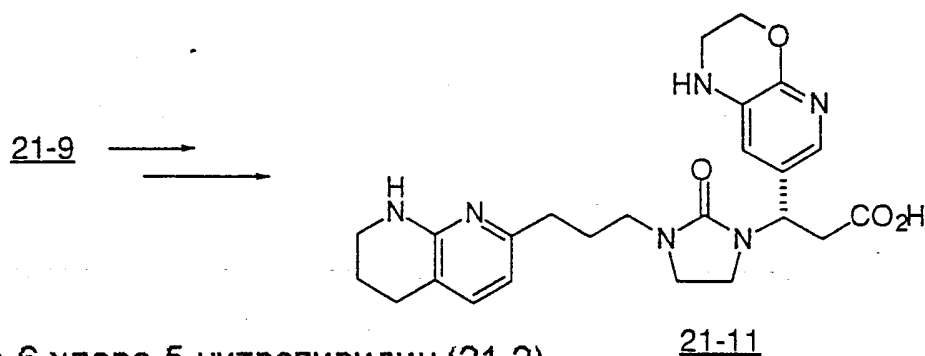
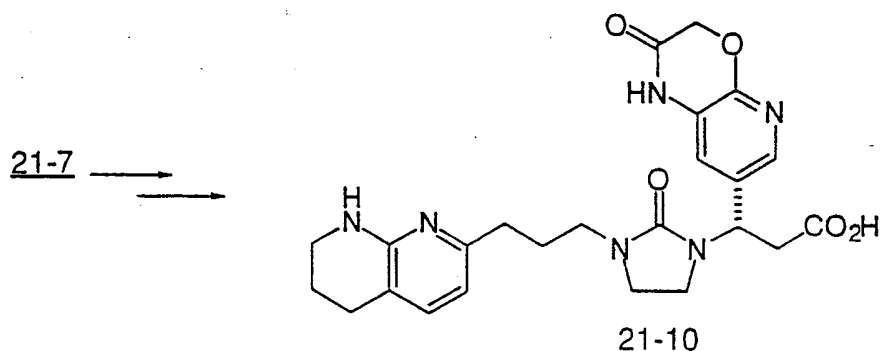
13:07:00

CXEMA 21



13.07.00

СХЕМА 21 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

3-Бромо-6-хлоро-5-нитропиридин (21-2)

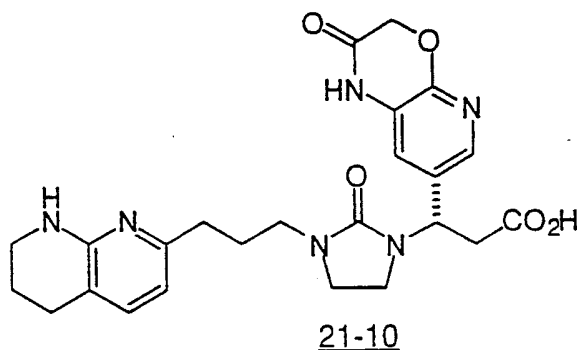
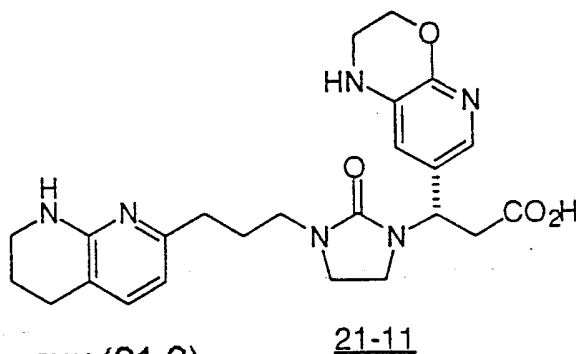
Суспензия от CuCl_2 (33.3g, 24.8 mmol) в безводен CH_3CN (200 ml) на 65°C е третирана с терц-бутилнитрит (3.13 ml, 26.3 mmol), последвана от добавяне на капки разтвор на 21-1 в 60ml CH_3CN . Получената смес е разбърквана в атмосфера на аргон при 65°C за 2 часа и концентрирана при намалено налягане. Остатъкът е фракциониран между EtOAc (150 ml) и 3% HCl (60ml), и органичният слой е измит последователно с 3% HCl, вода и наситен р-р на NaCl (60 ml), след това изсушен, филтруван и концентриран за получаване на кафява твърда маса, която е хроматографирана на силика гел (25% EtOAc/хексан) за получаване на 21-2 като жълто кристално твърдо вещество.

TLC $R_f=0.60$ (25% EtOAc/хексан)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H).

13.07.00

СХЕМА 21 (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

21-7 $\longrightarrow$ 21-9 $\longrightarrow$ 3-Бромо-6-хлоро-5-нитропиридин (21-2)

Суспензия от CuCl_2 (33.3g, 24.8 mmol) в безводен CH_3CN (200 ml) на 65°C е третирана с терц-бутилнитрит (3.13 ml, 26.3 mmol), последвана от добавяне на капки разтвор на 21-1 в 60ml CH_3CN . Получената смес е разбърквана в атмосфера на аргон при 65°C за 2 часа и концентрирана при намалено налягане. Остатъкът е фракциониран между EtOAc (150 ml) и 3% HCl (60ml), и органичният слой е измит последователно с 3% HCl, вода и наситен р-р на NaCl (60 ml), след това изсушен, филтруван и концентриран за получаване на кафява твърда маса, която е хроматографирана на силика гел (25% EtOAc/хексан) за получаване на 21-2 като жълто кристално твърдо вещество.

TLC R_f =0.60 (25% EtOAc/хексан)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, J =2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J =2.4 Hz, 1H).

(3-Нитро-5-бромо-пиридин-2-илокси)-оцетна киселина метилов естер (21-3)

Добавен е метил гликолат (450mg, 5.05 mmol) към суспензия от 60% NaH (131 mg, 55mmol) в THF (20 ml) на 0°C. Полученият разтвор е разбъркван в атмосфера на аргон за 0.5 часа, след това третиран с разтвор на 21-2. След разбъркване при 0°C за 0.5 часа, реакционната смес е разреждана с етил ацетат и измита последователно с наситен р-р на NaHCO₃, вода и наситен р-р на NaCl (по 80 ml), след това изсушена, филтрувана и концентрирана до получаване на 21-3 като жълта твърда маса.

TLC Rf = 0.70 (25% EtOH/хексан)

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) δ 8.46 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

2-Оксо-2,3-дихидро-1H-4-оксо-1,5-диаза-7-бромо-нафталин (21-4)

Смес от 21-3 (1.5g, 5.12 mmol) и калай на прах (1.37g, 11.5 mmol) е третирана с конц. HCl (10 ml). Сместа е загрявана на 80°C за 2 часа, след това охлаждадена и концентрирана. Остатъкът е фракциониран между CHCl₃ и наситен р-р на NaHCO₃, измит с наситен р-р на NaCl, след това е изсушен, филтруван и концентриран за получаване на жълта твърда маса.

Хроматография на силика гел (50% хексан/EtOH) дава 21-4 като жълта твърда маса.

TLC Rf = 0.65 (50% EtOAc/хексан)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (br s, 1H), 7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 2.4Hz, 1H), 4.81 (s, 2H).

3-(2-Оксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-акрилова киселина терц-бутил естер (21-5)

Смес от 21-4 (1.12g, 4.89 mmol), (o-tol)₃P (289 mg, 1.0 mmol), Pd(OAc)₂ (110 mg, 0.49 mmol) и триетиламин (0.86 ml, 5.87 mmol) в DMF (20 ml) е поставена в 100ml съд. Сместа е дегазирана с аргон,

след това е добавен терц-бутил акрилат (752 mg, 5.87 mmol) и епруветката е затворена и загрявана на 100°C за 12 часа. Реакционната смес е разреждана с етил ацетат, филтрувана и измита с NaHCO₃, вода и наситен р-р на NaCl, изсушена, филтрувана и концентрирана.

Хроматография на силика гел (25% хексан/EtOAc) дава 21-5 като жълта твърда маса.

TLC RF = 0.60 (25% EtOAc/хексан)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (br,s, 1H), 8.15 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J=16Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.35 (d, J=16 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 1.48 (s, 9H).

3(S)-[Бензил-(1-(R)-фенилетил)-амино]-3-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (21-6)

Разтвор на N-бензил-α-(R)-метилбензиламин (0.82g, 3.87 mmol) в THF (25 ml) на 0°C е третиран с n-BuLi (1.6 ml от 2.5M разтвор в хексани). Полученият разтвор е разбъркван на 0°C за 30 минути и охладен до -78°C. Добавен е разтвор на акрилат 21-5 (0.485 g, 1.76 mmol) в THF (5 ml). След разбъркване за 15 мин. на -78°C е добавен наситен р-р на NH₄Cl (5 ml) и студената баня е отстранявана. Сместа е затопляна до стайна температура и екстрахирана с Et₂O (2x 40 ml). Обединените органични екстракти са измити с наситен р-р на NaCl (30 ml), изсушени над MgSO₄, филтрувани и концентрирани. Остатъкът е пречистен с flash хроматография (40% етил ацетат/хексани) за получаване на β-аминоестер 21-6 като жълто масло.

TLC Rf = 0.3 (40% етил ацетат/хексани)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1H NMR 8.70 (br, s, 1H), 7.91 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.4-7.2 (10H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.91 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H).

3(S)-Амино-3-(2-оксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (21-7)

Смес от дибензиламин 21-6 (0.22 g, 0.44 mmol) в EtOH/H₂O/AcOH (26 ml/3ml/1.0 ml) е дегазирана с аргон и третирана с Pd(OH)₂ (100 mg). Сместа е поставена при 1atm H₂. След разбъркване в продължение на 18 часа, сместа е разреждана с EtOAc и филтрувана през целит. Филтратът е концентриран и остатъкът е пречистен с flash хроматография (20& 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 80% EtOAc) за получаване на терц-бутил естер 21-7 като бяла твърда маса.

TLC Rf = 0.5 (20% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O –80% EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.89 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

3(R)-[Бензил-(1-фенилетил)-амино]-3(S)-(2-тиоксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (21-8)

Разтвор на 21-6 (0.22g, 0.44 mmol) в безводен THF е третиран с реагент на Lawesson's (0.098 g, 0.243 mmol) и е разбъркван на стайна температура за 1.5 часа. Към реакционната смес е добавен силика гел (500 mg), разтворителят е отстранен при намалено налягане и продуктът е елюиран от силика гел с 25% EtOAc/хексан за получаване на 21-8 като жълта твърда маса.

TLC Rf= 0.7 (40% EtOAc/хексан)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 9.81, (br,d, 1H), 7.95 (d, J= 1.8Hz, 1H), 7.4-7.2 (11H), 5.08 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.91 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.62 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H).

3(S)-Амино-3-(2,3-дидихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (21-9)

Разтвор на 21-8 (1.0g, 1.9 mmol) в безводен Et₂O (10 ml) на 0°C е третиран на капки с LiAlH₄ (2.09 ml от 1.0M разтвор в Et₂O). Полученият разтвор е разбъркван на 0°C за 30 минути и след това е загасяван с последователно добавяне на H₂O (3 ml), 15% NaOH (0.08 ml). Добавян е целит (1g) и сместа е филтрувана през тапа от целит. Филтратът е изпаряван и остатъкът е пречистен с flash хроматография (65% етил ацетат/хексани) за получаване междинен продукт на дибензиламин като жълто масло.

TLC RF = 0.4 (65% етил ацетат/хексани)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1H NMR 7.61 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.4-7.2 (10H), 6.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.91 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.8 (brs, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.29 (s, 9H)).

Материалът е депротектиран с Pd(OH)₂ в етанол за получаване на 21-9 като бяла твърда маса. TLC Rf = 0.5 (20% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 80% EtOAc).

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.59 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

3(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина (21-10)

Главното съединение 21-10 е получено от 2-9A и 21-7 с процедурата описана в Схема 2.

Високо разделителна MS Calc'd = 418.2198, Obs'd = 481.2193

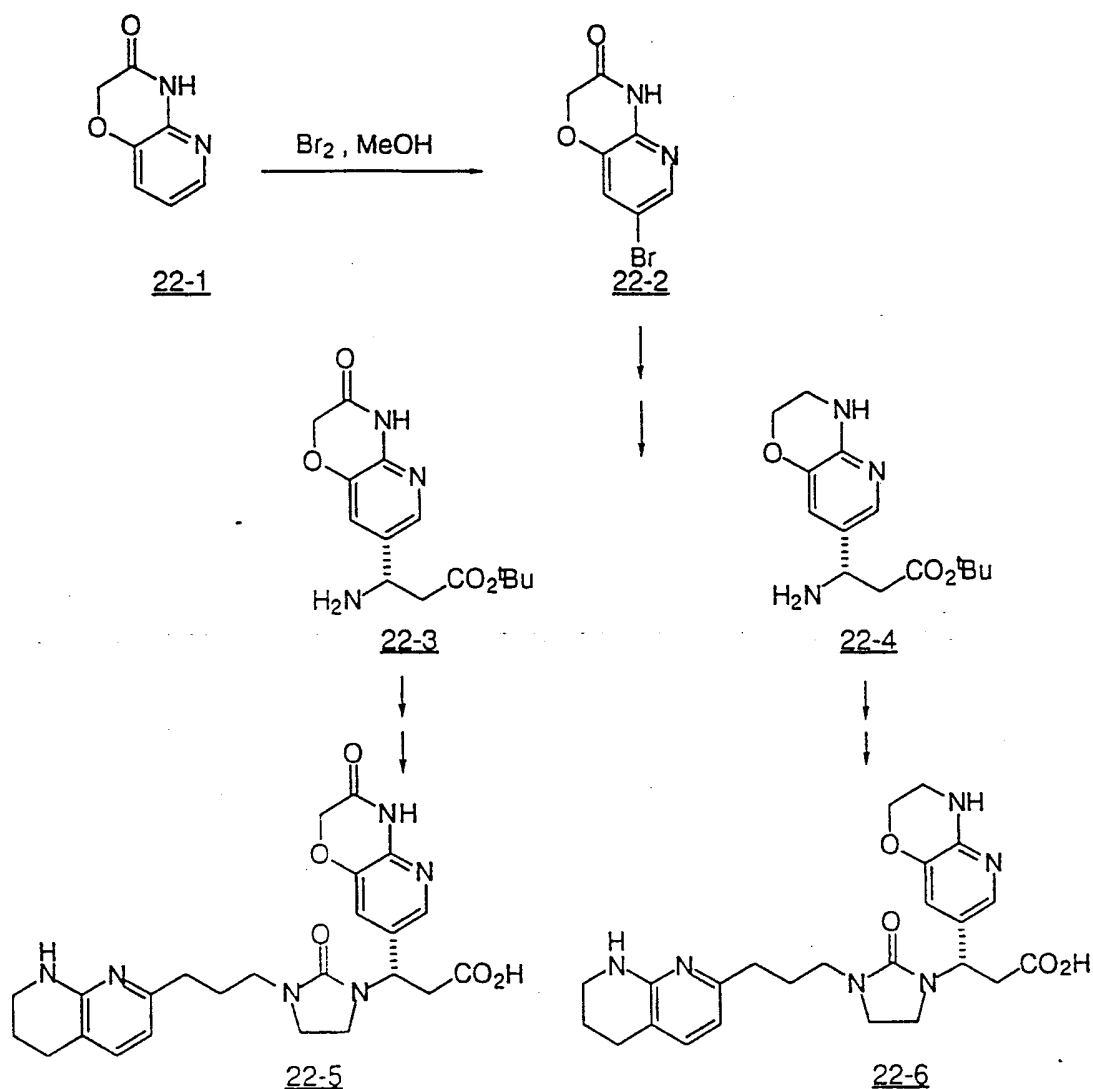
13.07.00

3(S)-(2,3-Дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова киселина (21-11)

Главното съединение 21-11 е получено от 2-9A и 21-8 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

Високо разделителна MS Calc'd. =467.2417, Obs'd = 467.2401.

13.07.00

CHEMA 223-Оксо-3,4-дихидро-2Н-1-окса-4,5-диаза-7-бромо-нафталин (22-2)

Разтвор на 22-1 (4.8 g, 32 mmol) в MeOH (160 ml) на -15°C е третиран с бром на капки (25.7g, 161 mmol). След разбъркване на -15°C за 0.5 часа, сместа е затопляна до стайна температура и разбърквана в продължение на една нощ. Получената бяла утайка е филтрувана и измита със студен MeOH за получаване на 22-2 като бяла твърда маса.

TLC R_f = 0.65 (50% EtOAc/хексан)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (bd s, 1H), 8.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H).

3(S)-Амино-3-(3-оксо-3,4-дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (22-3)

Бромид 22-2 е превръщан в аминок естер 22-3 както е илюстрирано на Схема 21.

TLC R_f = 0.5 (12% 20:1:1 EtOH/ NH_4OH / H_2O – 88% EtOAc)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

3(S)-Амино-3-(3-оксо-3,4-дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-пропионова киселина терц-бутил естер (22-4)

Бромид 22-2 е превъщан в естер 22-4 както е илюстрирано на Схема 21.

TLC R_f = 0.5 (20% 20:1:1 EtOH/ NH_4OH / H_2O – 80% EtOAc)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

3(S)-(3-Оксо-3,4-дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова киселина (22-5)

Главното съединение 22-5 е получено от 2-9A и 22-3 акот е използвана процедурата от Схема 2.

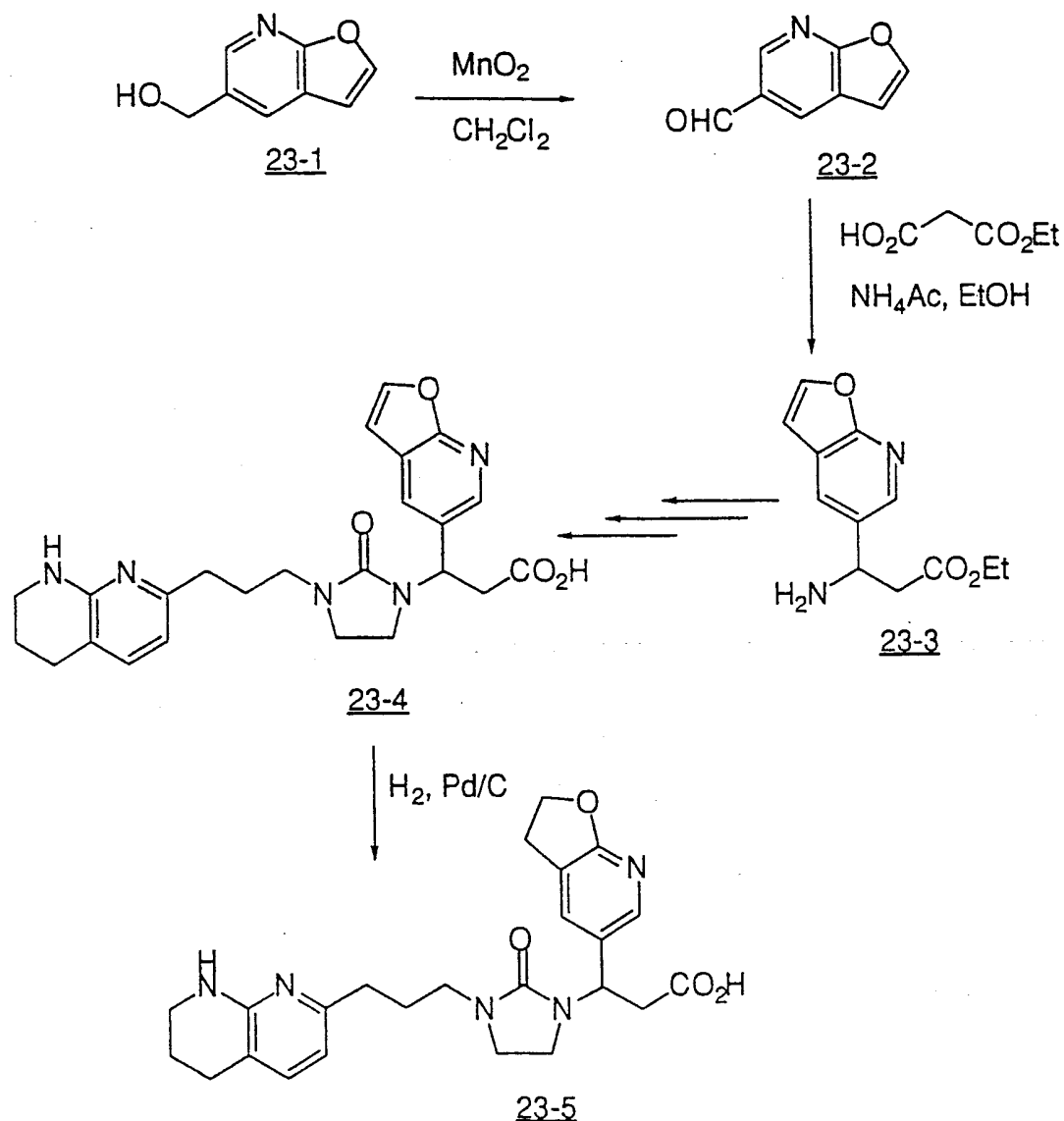
Високо разделителна MS Calc'd. = 481.2198, Obs'd = 481.2194.

3(S)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова киселина (22-6)

Главното съединение 22-6 е получено от 2-9A и 22-4 като е използвана процедурата от Схема 2.

Високо разделителна MS Calc'd. = 467.2417, Obs'd = 467.2411.

13.07.00

CXEMA 23Фуоро-[2,3-b]пиридин-5-карбоксалдехид (23-2)

Разтвор на алкохол 23-1 (M.Bhupathy et al., *J.Heterocycl. Chem.*, 1995, 32, 1283-1287) е третиран с излишък от MnO_2 (10 eq) и сместа е разбърквана на стайна температура за 16 часа, след това е филтрувана през целит и изпарена за получаване на 23-2 като бяла твърда маса.

TLC R_f = 0.40 (25% EtOAc/хексан)

13.07.00

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.22 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H).

3-Амино-3-(фуоро[2,3-b]пиридин-5-ил)-пропионова киселина етилов естер (23-3)

Разтвор съдържащ алдехид 23-2 (1.5g, 10 mmol), етил хидроген малонат (1.6g, 20 mmol) и амониев ацетат (3.8g, 50 mmol) и безводен етанол (125 ml) е загряван на обратен хладник за 8 часа. След охлаждане до стайна температура, разтворителят е изпаряван и остатъкът е фракциониран между наситен р-р на натриев бикарбонат и EtOAc, органичният слой е отстраняван, изсушаван и концентриран. Хроматография на остатъка дава аминокиселина 23-3 като осъществима маса.

TLC $R_f = 0.5$ (20% 20:1:1 EtOH/ NH_4OH / H_2O – 80% EtOAc)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.34 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H), 3.20 (br, s, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.5\text{ Hz}$, 3H).

3-Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова киселина (23-4)

Главното съединение 23-4 е получено от 2-9A и 23-3 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC $R_f = 0.30$ (50% 20:1:1 EtOH/ NH_4OH / H_2O – 50% EtOAc).

FAB MS Obs'd 450.1 ($M+H$).

3-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова киселина (23-5)

Разтвор на 23-4 (360mg, 0.80 mmol) в MeOH (10 ml) е третиран с 10% Pd/C (100 mg) и е разбъркван в атмосфера на водород за 18 часа. Катализаторът е отстраняван чрез филтруване през целит и

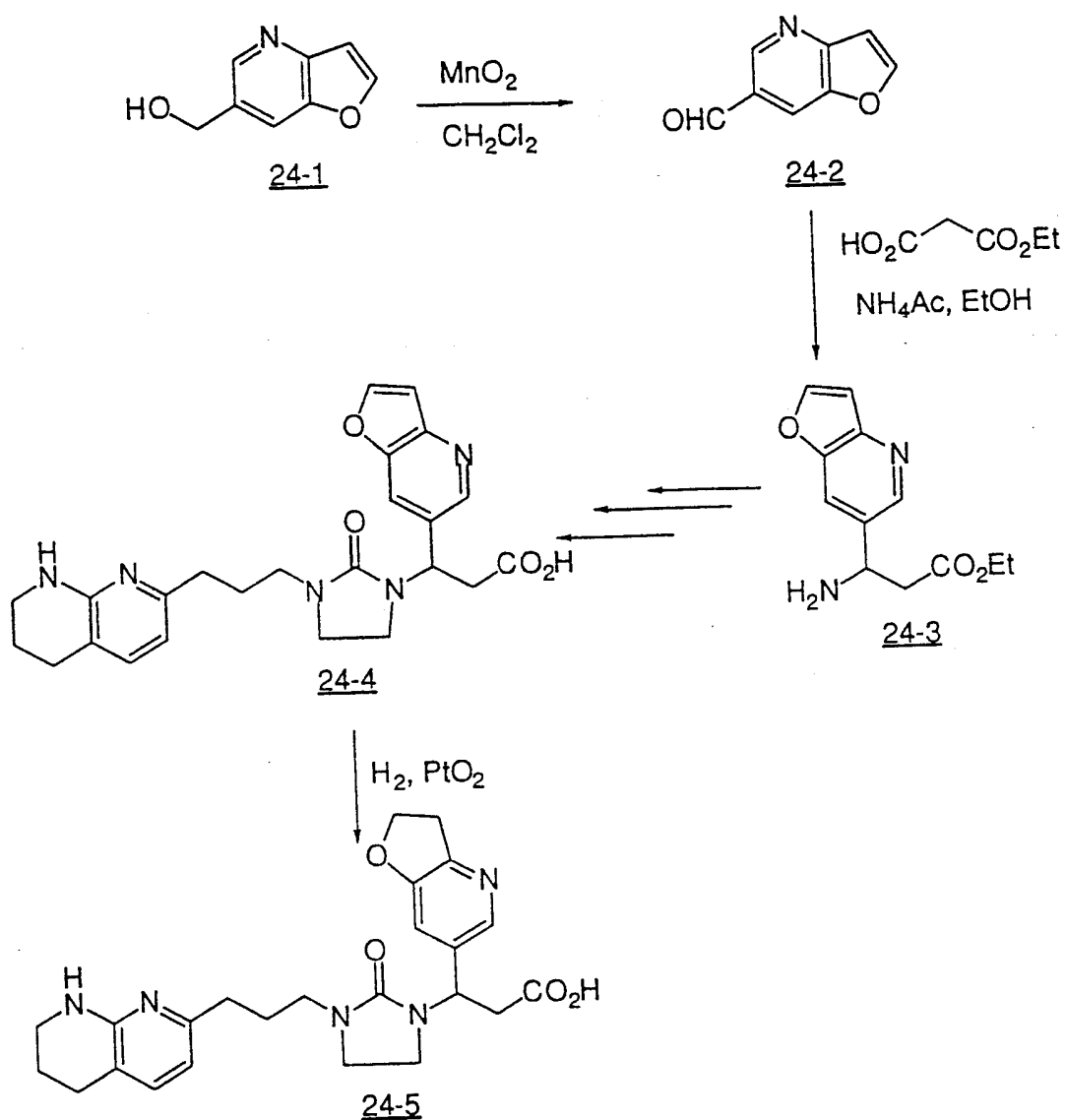
13:07:00
175

остатъкът е хроматографиран (75% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 25% EtOAc) за получаване на 23-5 като безцветно стъкло.

TLC R_f = 0.30 (50% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 50% EtOAc)

FAD MS Obs'd 452.2 (M+H).

CXEMA 24



Фуоро[3,2-b]пиридин-5-карбоксалдехид (24-2)

Разтвор на алкохол 24-1 (J.M.Hoffman, Jr., US Patent No. 4,808,595) е третиран с излишък от MnO_2 (10eq) и сместа е разбърквана на стайна температура за 16 часа, след това филтрувана през целит и изпарявана за получаване на бяла твърда маса.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.18 (s, 1H), 8.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=1.7$ Hz, 1H).

3-Амино-3-(фуоро[3,2-b]пиридин-5-ил)-пропионова киселина етилов естер (24-3)

Разтвор съдържащ алдехид 24-2 (1.5g, 10 mmol), етил хидроген малонат (1.6g, 20 mmol) и амониев ацетат (3.8g, 50 mmol) в безводен етанол (125 ml) е загряван на обратен хладник за 8 часа. След охлаждане до стайна температура, разтворителят е изпаряван и остатъкът е фракциониран между наситен р-р на натриев бикарбонат и EtOAc, органичният слой е отстраняван, изсушен и концентриран. Хроматография на остатъка дава аминокиселина 24-3 като осъществима маса..

TLC R_f = 0.5 (20% 20:1:1 EtOH/ NH_4OH / H_2O – 80% EtOAc)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (d, $J=1.7$, 1H), 7.89 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.20 (br, s 2H), 1.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

3-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова киселина (24-4)

Главното съединение 24-4 е получено от 2-9A и 24-3 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC R_f = 0.56 (75% 20:1:1 EtOH/ NH_4OH / H_2O – 25% EtOAc)

Висока разделителна MS Calc'd. = 450.2117, Obs'd = 450.2136.

13:07:00

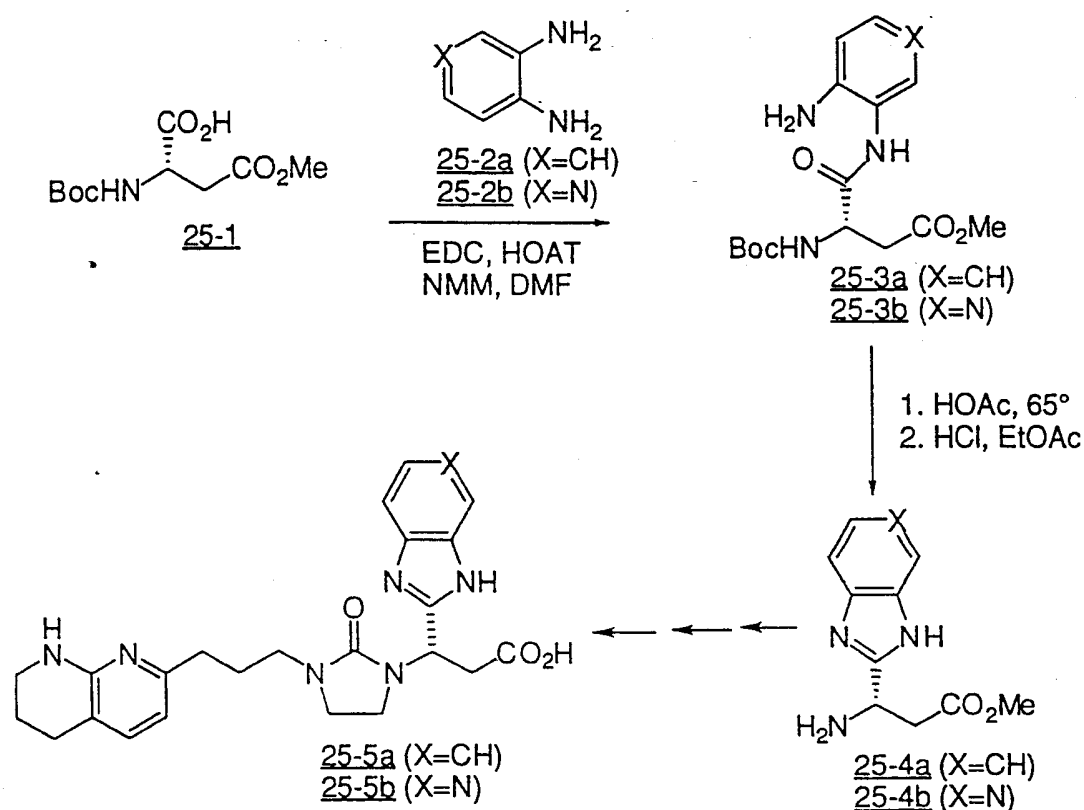
3-(2,3-Дихидрофуро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова киселина (24-5)

Разтвор от 24-4 (181 mg, 0.38 mmol) в оцетна киселина (5ml) е третиран с PtO₂ (100 mg) и разбъркван в атмосфера от водород за 1 час. Катализаторът е отстраняван чрез филтруване през целит и остатъкът е хроматографиран (75% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 25% EtOAc) за получаване на 24-5 като безцветно стъкло.

TLC R_f = 0.50 (75% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 25% EtOAc)

Висока разделителна MS Calc'd = 452.2298, Obs'd = 452.2238

СХЕМА 25



N-(S)-(2-Амино-фенил)-3-мерц-бутоксикарбониламино-сукцинамова киселина метилов естер (25-3a)

Смес от Вос-L- аспаргинова киселина- β -метилов естер 25-1 (5.0g, 20.2 mmol), о-фенилендиамин 25-2a (2.2g, 20.2 mmol), EDC (3.9 g, 20.2 mmol), HOAT (0.28 g, 2.02 mmol) и NMM (6.7 ml, 60.7 mmol) в DMF (50 ml) е разбърквана за 18 часа на стайна температура. Разтворът е разреден с EtOAc (250 ml) и измит с наситен р-р на натриев бикарбонат, вода, наситен р-р на NaCl (50 ml всеки), след това е изсушен и изпарен за получаване на 25-3a като жълта твърда маса.

TLC Rf = 0.50 (95% CHCl₃/5% изопропанол)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (br,s, 1H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.8 Hz, 1H) ^ 7.78 (m, 1H), 5.8 (br d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (dd, J=4.6, 16Hz, 1H), 2.90 (dd, J=5.1, 16Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

3(S)-Амино-3-(бензимидазол)-2-ил)-пропионова киселина метилов естер (25-4a)

Естер 25-3a (1.0 g, 3mmol) е разтворен в оцетна киселина (50 ml) и загряван до 65°C за 2 часа. Разтворителят е отстраняван за получаване на Вос-защитен междинен продукт като бяла твърда маса. Суровият материал (920 mg, 2.43 mmol) е разтворен в EtOAc, охладен до 0°C и третиран с HCl газ за получаване 25-4a като светлокафяво вещество.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.80 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил)пропионова киселина (25-5a)

Главното съединение 25-5a е получено от 2-9A и 25-4a като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC Rf = 0.30 (50% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 50% EtOAc).

FAB MS Obs'd 449.2 (M+H)

13:07:00

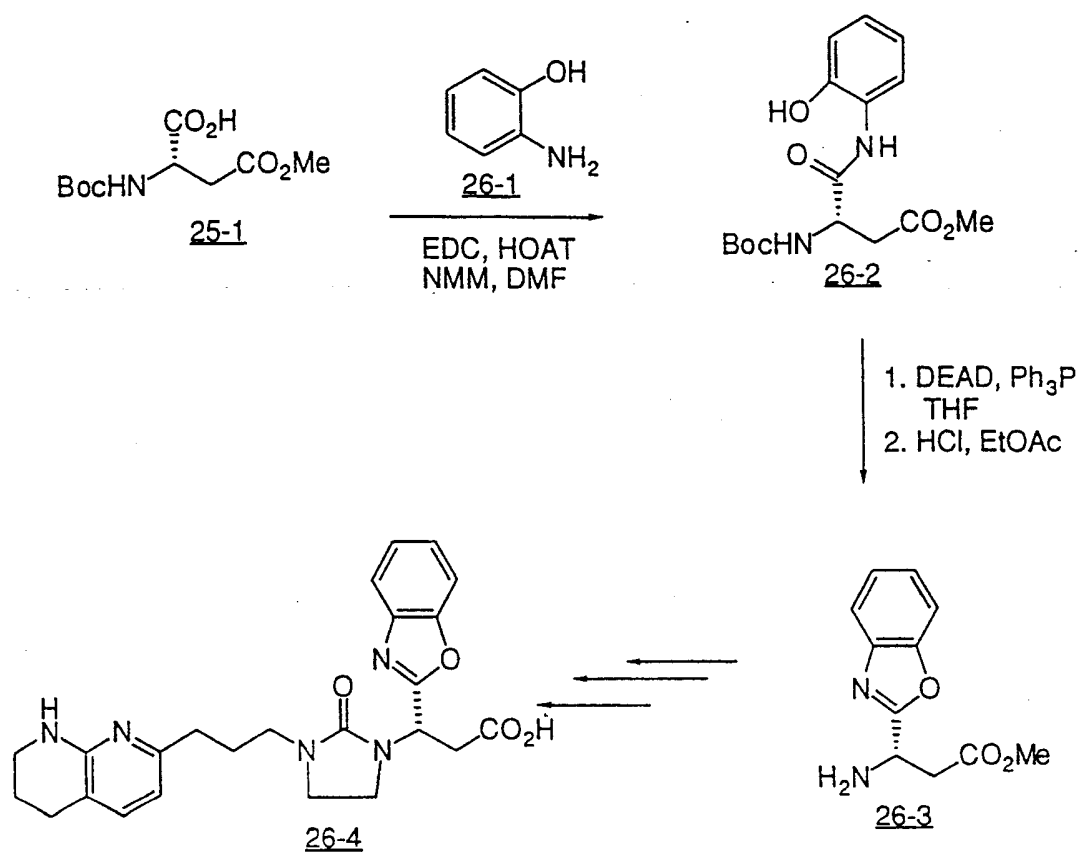
3(S)-(1H-Имидозол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил)-имидазолидин-1-ил)пропионова киселина (25-5b)

Главното съединение 25-4b е получено както е описано по-горе като е заместен 3,4-диаминопиридин с о-фенилендиамин.

TLC R_f = 0.25 (50% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 50% EtOAc).

FAB MS Obs'd 450.2 (M+H).

CHEMA 26



N-(S)-(2-Хидрокси-фенил)-3-мерц-бутоксикарбониламино-сукцинамова киселина метилов естер (26-2)

Смес от Вос-L-аспаргинова киселина- β -метил естер (25-1) (5g, 20.2 mmol), 2-амино фенол (26-1) (2.2 g, 20.2 mmol), EDC (3.9 g, 20.2 mmol), HOAT (0.28 g, 2.02 mmol) и NMM (6.7 ml, 60.7 mmol) в DMF (50 ml) е разбърквана за 18 часа на стайна температура. Разтворът е разреден с EtOAc (250 ml) и измит с наситен р-р на натриев бикарбонат, вода и наситен р-р на NaCl, след това е изсушен и изпарен и хроматографиран върху силика гел (EtOAc) за получаване на 26-2 като бяла твърда маса.

TLC Rf = 0.55 (EtOAc)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.68 (br d, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 4.6, 16 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 5.1, 16 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

3(S)-Амино-(3-бензоксазол-2-ил)-пропионова киселина метилов естер (26-3)

Естер 26-2 (2.0g, 6.0 mmol) е разтворен в безводен THF (150 ml) с Ph_3P (1.58 g, 6.0 mmol). Полученият разтвор е охладен до 0°C и разтворът от диетил азодикарбоксилат (1.53 g, 6.2 mmol) в THF (25 ml) е добавен на капки. Охлаждащата баня е отстранена и разтворът е разбъркван за една нощ на стайна температура. Разтворът е концентриран и остатъкът е хроматографиран (75% EtOAc/хексан) за получаване на Вос-защитен естер като безцветно стъкло. Суровият материал (1.8 g, 5.0 mmol) е разтворен в EtOAc, охладен до 0°C и третиран с HCl газ за получаване на 26-3 като светлокафяво вещество.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 5.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (m, 2H).

13.07.00

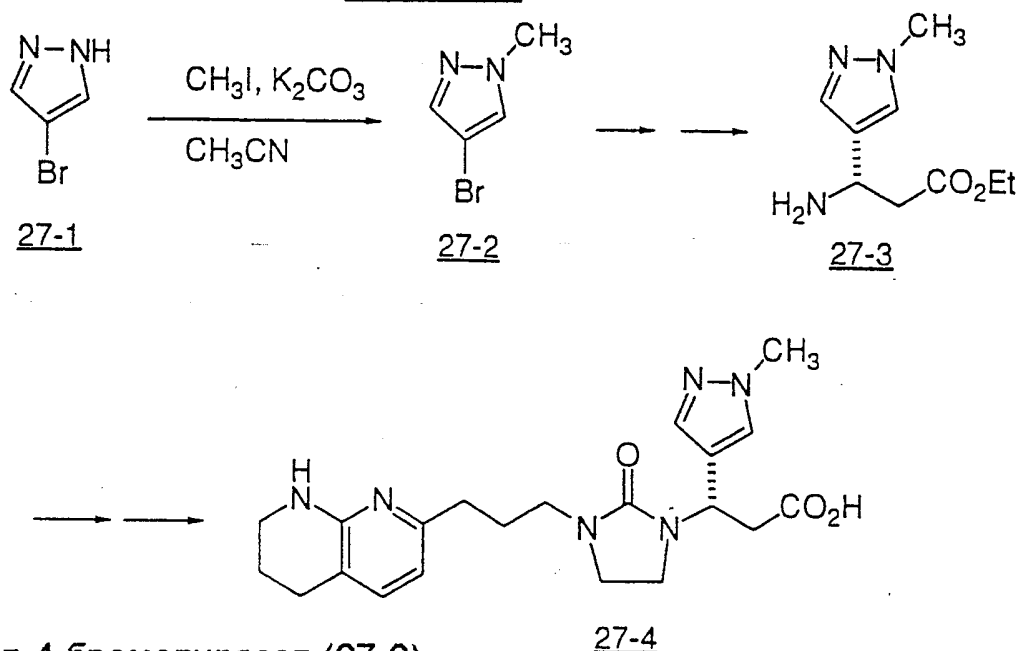
3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил(пропионова киселина (26-4)

Главното съединение 26-4 е получено от 2-9A и 26-3 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC R_f = 0.40 (50% 20:1:1 EtOH/NH₄OH/H₂O – 50% EtOAc).

FAB MS Obs'd 450.3 (M+H).

СХЕМА 27



1-Метил-4-бромопиразол (27-2)

Метил йодид (8.47 ml, 136 mmol) е добавен към смес от 4-бромопиразол 27-1 (10 g, 38 mmol) и K_2CO_3 (18.9 g, 136 mmol) в CH_3CN (150 ml) и сместа е разбърквана на стайна температура за 16 часа, след това филтрувана и изпарена за получаване на 27-2 като жълто масло.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.90 (d, 3H).

3(S)-Амино-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-пропионова киселина етилов естер (27-3)

Бромидът 27-2 е превърнат в аминокиселина 27-3 съответно процедурата представена в Схема 1.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.05 (q, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H).

3(S)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова киселина (27-4)

Главното съединение 27-4 е получено от 2-9A и 27-3 като е използвана процедурата описана в Схема 2.

TLC $R_f = 0.24$ (15:10:1:1 етил ацетат/EtOH/вода/ NH_4OH).

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 7.3\text{ Hz}$, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.14-3.53 (9H), 2.97 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2H), 1.93 (m, 4H).

СХЕМА А

СИНТЕЗА НА РАДИОЛИГАНД ЗА SPA ТЕСТ

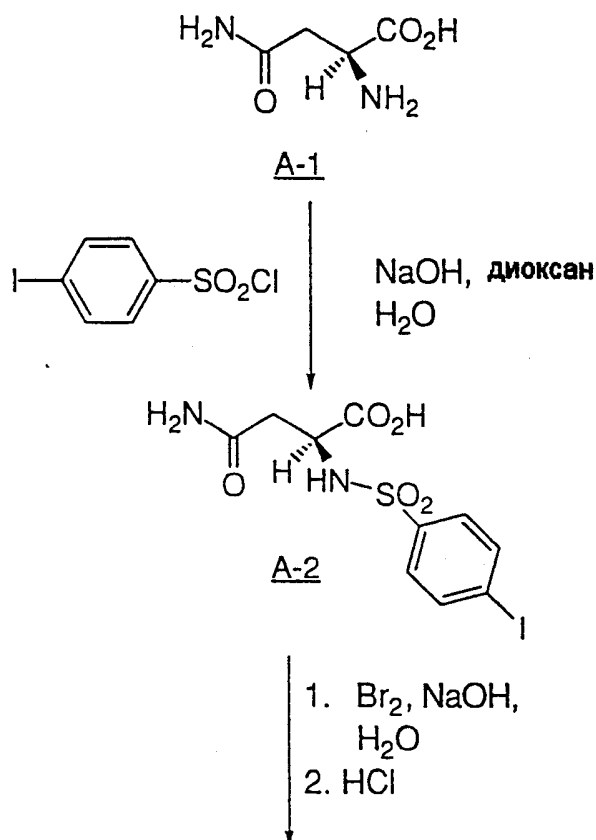
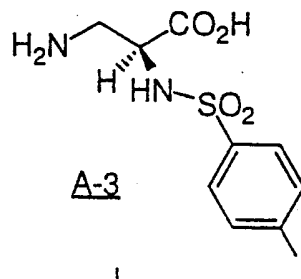
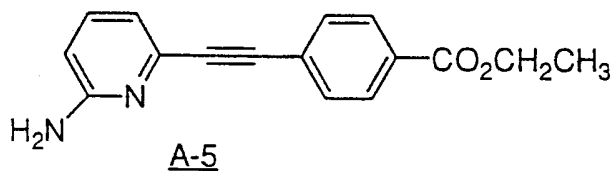
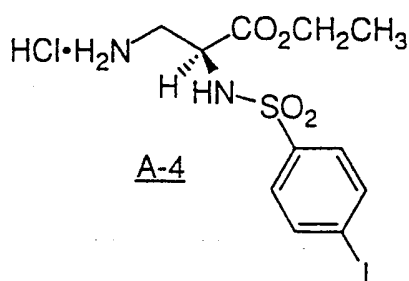
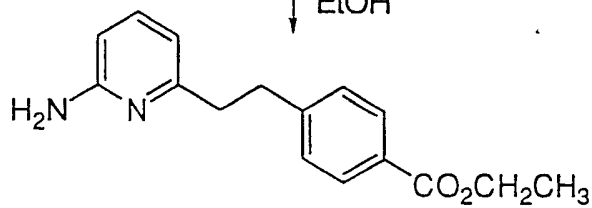


СХЕМА А (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)

HCl
EtOH



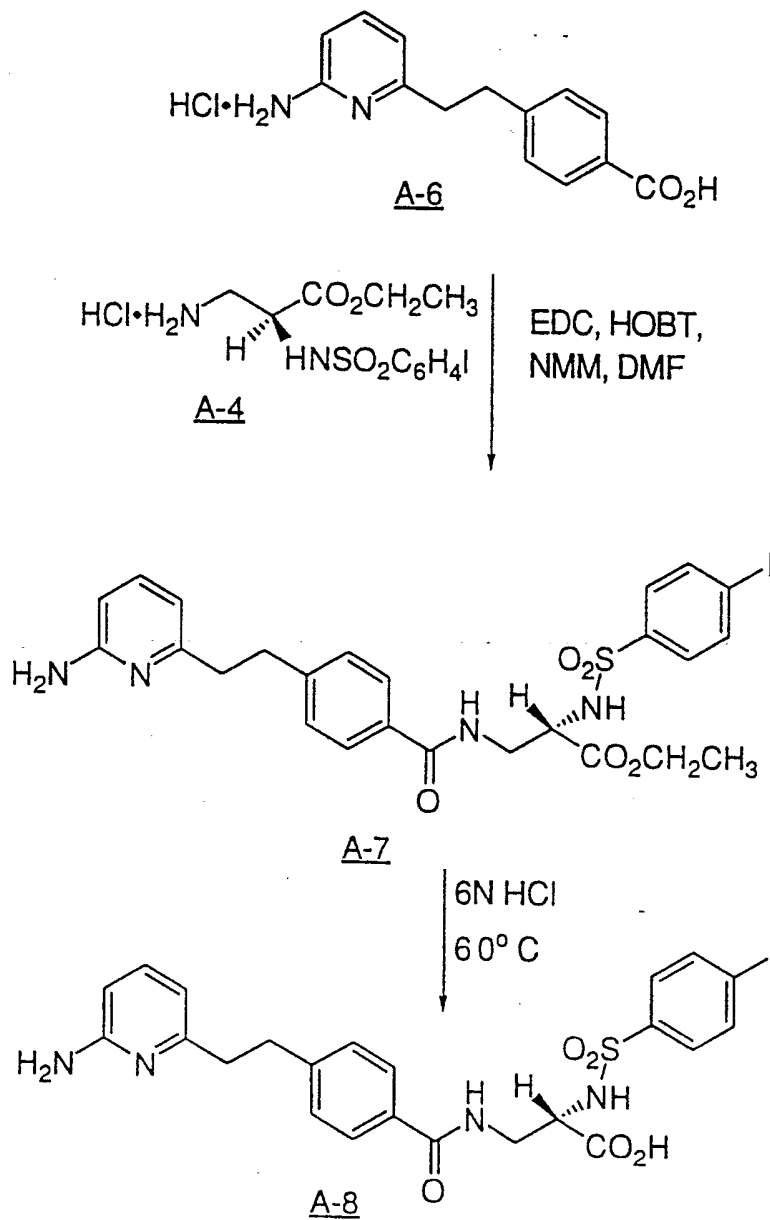
H₂,
10% Pd/C
EtOH



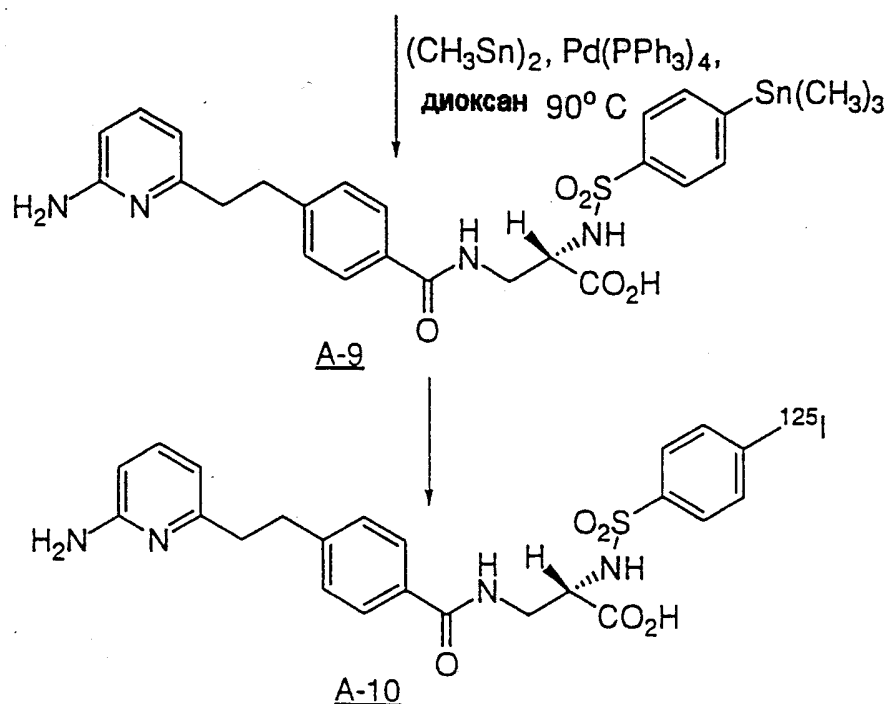
6N HCl

13.07.00

СХЕМА А (ПРОДЪЛЖЕНИЕ)



13.07.00



N-(4-Йодо-фенилсулфониламино)-L-аспаргин (A-2)

Към разбъркван разтвор на киселина A-1 (4.39 g, 33.2 mmol), NaOH (1.49 g, 37.2 mmol), диоксан (30 ml) и вода (30 ml) на 0°C е добавен пипсил хлорид (10.34 g, 34.2 mmol). След ~5 минути е добавена NaOH (1.49, 37.2 mmol), разтворена в 15 ml H_2O , последвано от отстраняване на охлаждащата баня. След 2 часа реакционната смес е концентрирана. Остатъкът е разтворен в H_2O (300 ml) и след това измит с EtOAc. Водната част е охладена до 0°C и след това подкислена с концентрирана HCl. Твърдата маса е събрана и след това измита с Et_2O за получаване на киселина A-2 като бяла твърда маса.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 7.86 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.48 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 3.70 (m, 1H), 2.39 (m, 2H).

2(S)-(4-Йодо-фенилсулфониламино)- β -аланин (A-3)

Към разбъркван разтвор на NaOH (7.14 g, 181.8 mmol) и H_2O (40 ml) на 0°C е добавен на капки Br_2 (1.30 ml, 24.9 mmol) за един период от 10 минути. След ~5 минути, киселина A-2 (9.9 g, 24.9 mmol), NaOH

(2.0 g, 49.8 mmol) и H_2O (35 ml) са обединени, охладени до 0°C и след това добавени като една порция към реакционната смес. След разбъркване за 20 минути на 0°C , реакционната смес е загрявана до 90°C за 30 минути и отново охлажда до 0°C . pH е нагласяно на 7 чрез добавяне на капки конц. HCl . Твърдото вещество е събирано, измито с EtOAc и след това изсушено *in vacuo* за получаване на киселина A-3 като бяла твърда маса.

^1H NMR (300 MHz, D_2O) δ 8.02 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 4.36 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H, $J=5\text{Hz}$, 13 Hz) 3.21 (m, 1H).

Етил 2(S)-(4-йодо-фенилсулфониламино)- β -аланин-хидрохлорид (A-4)

HCl газ е продухван бързо през суспензия от киселина A-3 (4.0 g, 10.81 mmol) в EtOH (50 ml) на 0°C за 10 минути. Охлаждащата баня е отстранена и реакцията е загрявана на 60°C . След 18 часа, реакционната смес е концентрирана за получаване на естер A-4 като бяла твърда маса.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 4.25 (q, 1H, $J=5\text{Hz}$), 3.92 (m, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 1.01 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$).

Етил 4-[2-(2-Аминопиридин-6-ил)етил]бензоат (A-5a)

Смес от естер A-5 (700 mg, 2.63 mmol), (за получаване, вж. Схема 29 на PCT International Application Publication No. WO 95/32710, публикувана на 7 декември 1995) 10% Pd/C (350 mg) и EtOH е разбърквана при 1atm H_2 . След 20 часа, реакционната смес е филтрувана през целит и след това концентрирана за получаване на естер A-5a като кафяво масло.

TLC R_f = 0.23 (силика гел, 40% EtOAc /хексани)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.26 (m, 3H), 6.43 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.35 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 4.37 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 1.39 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$).

4-[2-(2-Аминопиридин-6-ил)етил]бензоена киселина хидрохлорид (A-6)

Суспензия от естер A-5a (625 mg, 2.31 mmol) в 6N HCl (12 ml) е загрявана на 60°C. След ~20 часа, реакционната смес е концентрирана за получаване на киселина A-6 като светлокафяво вещество.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (d, 2H, J=8Hz), 7.80 (m, 1H), 7.33 (d, 2H, J=8Hz), 6.84 (d, 1H, J=9Hz), 6.69 (d, 1H, J=7Hz), 3.09 (m, 4H).

Етил 4-[2-(2-Аминопиридин-6-ил)етил]бензоил-2(S)-(4-йодо-фенил-сулфониламино)-β-аланин (A-7)

Разтвор на киселина 15-6 (400 mg, 1.43 mmol), амин A-4 (686 mg, 1.57 mmol), EDC (358 mg, 1.86 mmol), HOBT (252 mg, 1.86 mmol), NMM (632 μl, 5.72 mmol) в DMF (10 ml) е разбърквана за около 20 часа. Реакцията е разреждана с EtOAc и след това измита с наситен p-p на NaHCO₃, наситен p-p на NaCl, изсушена (MgSO₄) и концентрирана. Flash хроматография (силика гел, EtOAc след това 5% изопропанол/EtOAc) дава амид A-7 като бяла твърда маса.

TLC Rf=0.4 (силика гел, 10% изопропанол/EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (d, 2H, J=9Hz) 7.61 (d, 2H, J=8Hz), 7.52 (d, 2H, J=9Hz), 7.29 (m, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8Hz), 4.20 (m, 1H), 3.95 (q, 2H, J=7Hz), 3.66 (dd; 1H, J=6Hz, 14Hz), 3.49 (dd, 1H, J=8Hz, 13Hz), 3.01 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.08 (t, 3H, J=7Hz).

4-[2-(2-Аминопиридин-6-ил)етил]бензоил-2(S)-(4-йодофенил-сулфониламино)-β-аланин (A-8)

Разтвор на естер A-7 (200 mg, 0.3213 mmol) и 6N HCl (30 ml) е загряван на 60°C. След ~20 часа реакционната смес е концентрирана. Flash хроматография (силика гел, 20:20:1:1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O) дава киселина A-8 като бяла твърда маса.

TLC Rf = 0.45 (силика гелр 20:20:1:1 EtOAc/EtOH/NH₄OH/H₂O)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (m, 1H), 8.14 (Bs, 1H), 7.81 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.48 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.27 (m, 3H), 6.34 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 6.25 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 5.85 (bs, 2H), 3.89 (bs, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.79 (m, 2H).

4-[2-(2-Аминопиридин-6-ил)етил]бензоил-2(S)-(4-триметилстаннил-фенилсульфониламино- β -аланин (A-9)

Разтвор на йодид A-8 (70 mg, 0.1178 mmol), $[(\text{CH}_3)_3\text{Sn}]_2$ (49 μl , 0.2356), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5mg) и диоксан (7ml) е загряван на 90°C . След 2 часа, реакционната смес е концентрирана и след това пречистена с препаративна HPLC (Delta-Pak C_{18} 15 μM 100 A° , 40 x 100 mm; 95:5 след това 5:95 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) за получаване на трифлуороацетатна сол. Солта е суспендирана във H_2O (10 ml), третирана с NH_4OH (5 капки) и след това лиофилизирана за получаване на амид A-9 като бяла твърда маса.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (m, 5H), 7.56 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$), 6.95-7.52 (m, 2H), 6.45 (bs, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.86 (m, 2H).

4-[2-(2-Аминопиридин-6-ил)етил]бензоил-2(S)-4- ^{125}I йодо-фенилсульфониламино- β -аланин (A-10)

Iodobead (Pierce) е добавен в съдчето, с което е доставен изотопа 5mCi Na^{125}I (Amersham, IMS30) и е разбъркван за 5 минути на стайна температура. Изготвен е разтвор от 0.1mg от A-9 в 0.05 ml 10% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeOH}$ и незабавно е добавен към съдчето с Na^{125}I /Iodobead. След разбъркване за три минути на стайна температура, са добавени около 0.04-0.05 ml NH_4OH , така че реакционната смес да има pH 6-7. Цялата реакционна смес е инжектирана в HPLC за пречистване [Vydac пептид-белтък C_{18} колона 4.6 x 250mm, линеен градиент от 10% ацетонитрил (0.1% (TFA): H_2O (0.1% TFA) до 90% ацетонитрил (0.1% TFA): H_2O (0.1% TFA) за 30 минути, 1ml/min]. При тези условия

времето на задържане на A-10 е 17 минути. Фракции съдържащи голямата част от радиоактивността са обединявани, лиофилизирани и разредени с етанол за получаване на около 1mCi от A-10, който се елюира при HPLC анализ с една автентична проба от A-8.

Инструментариум: Аналитична и препаративна HPLC е проведена с Waters 600E Powerline Multi Solvent Delivery System с 0.1ml глави с Rheodyne 7125 injector и Waters 990 Photodiode Array Detector с Gilson DC203 Microfraction collector. За аналитична и препаративна HPLC е използвана Vydac peptide-protein C₁₈ колона, 4.6 x 250mm с C₁₈ Brownlee modular guard column. Ацетонитрилът, който е използван за HPLC анализите е Fisher Optima grade. Използуваният HPLC радиодетектор е Beckman 170 Radioisotope detector, Vydac C₁₈ белтък и пептид колоната, 3.9 x 250mm е използвана за аналитична и препаративна HPLC. Разтвори с радиоактивност са концентрирани като е използвана Speedvac vacuum centrifuge. Калибрационните криви и химичните концентрации са определени като е използван Hewlett Packard Model 8452A UV/Vis Diode Array Spectrophotometer. Радиоактивностите на пробите са определяни в Packard A5530 gamma counter.

Тест процедурите използвани за определяне свързването на $\alpha\text{v}\beta 3$ и $\alpha\text{v}\beta 5$ и инхибиране на костната резорбция на съединенията на настоящето изобретение са описани по-долу.

ТЕСТ ЗА КОСТНА РЕЗОРБЦИЯ ВДЛЪБНАТИНА

Когато остеокластите са ангажирани в костна резорбция¹ те могат да предизвикат образуване на вдлъбнатини по повърхността на костта, на която действуват. Следователно, когато се тестват съединения за тяхната способност да инхибират остекласти, полезно е да се измерва способността на остеокластите да издълбават тези резорбционни вдлъбнатини в присъствие на инхибиращото съединение.

Последователни срези с дебелина 200 микрона от един 6mm цилиндър от диафиза на бедрена кост на говеда, са нарязани с нискоскоростен диамантен нож (Isomet, Beuler, Ltd., Lake Bluff, IL). Костните срези са събрани, поставени в 10% етанол и замразени до по-нататъшна употреба.

Преди експериментирането, срезите от говежда кост са третирани двукратно с ултразвук, всеки по 20 минути във вода. Чистите срези са поставени в 96-ямкови платки, така че да има два контролни реда и един ред за всяка дозировка на препаратата. Всеки ред представлява култури в три или четири успоредни проби. Костните срези в 96-ямковите платки са стерилизирани с UV облъчване. Преди инкубация с остеокласти, костните срези са хидратирани с добавката на 0.1ml α MEM, pH 6.9 съдържащ 5% телешки фетален серум и 1% пеницилин/стрептомицин.

Дълги кости от 7-14 дневни зайци (New Zealand White Hare) са сецирани, изчистени от меки тъкани и поставени в α MEM съдържащ 20mM HEPES. Костите са нарязани с ножици до късчета с размери <1mm и прехвърлени в 50 ml епруветка в обем 25 ml. Епруветката е разклащана внимателно на ръка за 60 цикъла, тъканта е утаена за 1 минута и настоящата течност е отстранена. Добавени са други 25ml среда към тъканта и е разклащана отново. Втората настояща течност е обединена с първата. Изброени са клетките като са изключени еритроцитите (обикновено $\sim 2 \times 10^7$ клетки/ml). Изготвена е клетъчна суспензия от 5×10^6 /ml в α MEM съдържаща 5% фетален телешки серум, 10 nM $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и пеницилин-стрептомицин. Добавяни са порции от 200 μ l към говеждите костни срези (200mm x 6mm) и са инкубирани за 2 часа на 37°C във влажна 5% CO_2 атмосфера. Средата внимателно е отстранявана с микропипетор и е добавяна свежа среда съдържаща тестираното съединение. Културите са инкубирани за 48 часа и са тестирани с c-telopeptide (фрагменти от $\alpha 1$ веригата на тип I колаген) с Crosslaps за културелна среда (Herlev, Denmark).

Срези от говежда кост са поставяни в контакт с остеокласти за 20-24 часа и са обработвани за оцветяване. Отстранявана е средата за тъканно култивиране от всеки костен срез. Всяка ямка е измита с 200 μ l H₂O и костните срези са фиксирани за 20 минути в 2.5% глутаралдехид, 0.1M какодилат, pH 7.4. След фиксация, останали клетъчни фрагменти са отстранени с 2-минутно третиране с ултразвук в присъствие на 0.25M NH₄OH, последвано от 2 x 15 минутно третиране с ултразвук във вода. Костните срези са оцветени незабавно за 6-8 минути с филтрирано 1% толуидиново синьо и 1% боракс.

След изсушаване на костните срези, резорбционните вдлъбнатини са изброявани в тестираните и контролните срези. Резорбционните вдлъбнатини са наблюдавани с Microphot Fx (Nikon) флуоресцентен микроскоп като е използван поляризационен Nikon IGS filter cube. Резултатите от тестираните дозировки са сравнени с контролните и получените IC₅₀ стойности са определени за всяко изпитвано съединение.

Пригодността за екстраполиране данни от този тест по отношение на болестни състояния у бозайници (включително човек) е подкрепена от проучването в Sato, M., et al. Journal of Bone and Mineral Research, Vol.5, No.1, pp.31-40, 1990, което е включено тук чрез цитат в неговата цялост. Тази статия показва, че някои бифосфонати са използвани клинично и изглежда са ефективни при лечение болестта на Paget's, хиперкалцемия при злокачествено заболяване, остеолитични лезии получени от костни метастази и загуба на кост от имобилизация или дефицит на полови хормони. Тези същите бифосфонати след това са изследвани с резорбционна вдлъбнатина тест, описан по-горе за потвърждение на корелация между тяхната известна употреба и положителното приложение при теста.

EIB ТЕСТ

Duong et al., *J. Bone Miner. Res.*, 8: S378 (1993) описва система за експресиране на човешки интегрин $\alpha\nu\beta 3$. Предполага се, че интегрин стимулира прикачването на остеокласти към костния матрикс, тъй като антитела срещу интегрин, или RGD-съдържащи молекули, като ехистатин (European Publication 382 451) могат ефективно да блокират костната резорбция.

Реакционна смес:

1. 175 μ l TBS буфер (50 mM Трис*HCl pH 7.2, 150 mM NaCl, 1% BSA, 1mM CaCl_2 , 1mM MgCl_2).
2. 25 μ l клетъчен екстракт (разреден с 100mM октилглюкозиден буфер така че да се получат 2000 имп.мин./25 ml).
3. ^{125}I -ехистатин (25 μ l/50,000 имп.мин.) (вж. EP 382 451).
4. 25 μ l буфер (тотално свързване) или небелязан ехистатин (неспецифично свързване)

Реакционната смес след това е инкубирана за 1 час на стайна температура. Несвързаното и свързаното $\alpha\nu\beta 3$ са разделени чрез филтруване като е използван Skatron Cell Harvester. Филтрите (предварително овлажнени с 1.5% полиетиленимид за 10 мин.) са измити след това с буфер за измиване (50 mM Трис HCl, 1mM $\text{CaCl}_2/\text{MgCl}_2$, pH 7.2). След това филтрите са изброявани в гама брояч.

SPA ТЕСТ

МАТЕРИАЛИ:

1. Аглутинин от пшенични зародиши – Wheat germ agglutinin Scintillation Proximity Beads (SPA) Amersham
2. Октилглюкопиранозид: Calbiochem
3. HEPES: Calbiochem
4. NaCl: Fisher
5. CaCl_2 : Fisher

6. MgCl_2 : SIGMA
7. Фенилметилсулфонилфлуорид (PMSF): SIGMA
8. Optiplate: PACKARD
9. Съединение A-10 (специфична активност 500-1000 Ci/mmol)
10. Тестирано съединение
11. Пречистен интегринов рецептор: $\alpha\text{v}\beta 3$ е пречистен от 293 клетки свръхекспресиращи $\alpha\text{v}\beta 3$ (Duong et al., *J. Bone Min. Res.*, 8:S378, 1993) съгласно Pytela (*Methods in Enzymology*, 144:475, 1987)
12. Свързващ буфер: 50 mM HEPES, pH 7.8, 100mM NaCl, 1mM Ca^{2+} /Mg $^{2+}$, 0.5 mM PMSF
13. 50 mM октилглюкозид в свързващ буфер: 50-OG буфер

ПРОЦЕДУРА:

1. Предватрително третиране на SPA зърна:

500 mg лиофилизирани SPA зърна първо са измити 4 пъти с 200 ml 50-OG буфер и един път със 100ml свързващ буфер и след това са ресуспендирани в 12.5 ml свързващ буфер.

2. Получаване на SPA beads и рецепторна смес

Във всяка епруветка, 2.5 μl (40mg/ml) претретирани зърна са суспендирани в 97.5 μl свързващ буфер и 20 μl 50-OG буфер. Добавени са 5 μl (~30 ng/ μl) пречистен рецептор към зърната в суспензия при разбъркване на стайна температура за 30 минути. След това сместа е центрофугирана на 2,500 об.мин. в Beckman GPR Benchtop центрофуга за 10 мин. на 4°C. След това утайките са ресуспендирани в 50 μl свързващ буфер и 25 μl 50-OG буфер.

130700

Реакция

Следващите съставки са добавени последователно в Optiplate в съответните ямки:

- (i) Рецептор/зърна смес (75 μ l)
- (ii) 25 μ l от всяко от следващите: тестирано съединение, свързващ буфер за тотално свързване или A-8 за неспецифично свързване (крайна концентрация 1 μ M)
- (iii) A-10 в свързващ буфер (25 μ l, крайна концентрация 40 pM)
- (iv) Свързващ буфер (125 μ l)
- (v) Всяка платка е плътно затворена с уплътнител от PACKARD и

Инкубирана за една нощ с разклащане на 4°C.

3. Платките са изброявани с PACKARD TOPCOUNT

4. % инхибиране е изчислено както следва:

A = общо импулси

B = неспецифични импулси

C = импулси на пробата

% инхибиране = $\{[(A-B)-(C-B)]/(A-B) \times 100$

OSFORM TEST

Остеобласто-подобни клетки (1.8 клетки), получени от calvaria на мишки са посети в CORNING 24-ямкови платки в α MEM среда съдържаща рибо- и дезоксирибонуклеозиди, 10% телешки фетален серум и пеницилин-стрептомицин. Клетките са посети при 40,000/ямка сутринта. След обяд, костномозъчни клетки са получени от шестседмични мъжки Balb/C мишки както следва:

Мишките са убивани, тибите са отделяни и са поставяни в горната среда. Краищата са отрязвани и костния мозък е промит от кухината в епруветка с 1ml-спринцовка и 27.5 размер игла. Костният мозък е

суспендиран чрез пипетиране и издухване. Суспензиите са прекарвани през $>100\mu\text{m}$ найлонова клетъчна цедка. Получената суспензия е центрофугирана при 350 g за 7 минути. Утайката е ресуспендирана и една проба е разредена в 2% оцетна киселина за лизиране на червените кръвни клетки. Останалите клетки са изброявани в хемоцитометър. Клетките са утаени и ресуспендирани до 1×10^6 клетки/ml. Към всяка ямка с 1.8 клетки са добавени 50 μl за да се получат по 50,000 клетки/ямка и 1.25-дихидрокси-витамин D3 (D3) е добавен към всяка ямка до крайна концентрация 10nM. Културите са инкубирани на 37°C във влажна, 5% CO₂ атмосфера. Средата е сменяна след 48 часа. Тестираните съединения са добавяни със свежа среда съдържаща D3 72 часа след добавката на костен мозък успоредно в четири ямки. След още 48 часа, средата е отстранявана, клетките са фиксирани с 10% формалдехид в буфериран с фосфат физиологичен разтвор, за 10 минути на стайна температура, последвано от 1-2 минутно третиране с етанол:ацетон (1:1) и изсушени на въздух. След това клетките са оцветявани за резистентна на тартарат кисела фосфатаза както следва:

Клетките са оцветени за 10-15 минути на стайна температура с 50mM ацетатен буфер, pH 5.0 съдържащ 30mM натриев тартарат, 0.3 mg/ml Fast Red Violet LB Salt и 0.1mg/ml Naphthol AS-MX фосфат. След оцветяване, платките са измити интензивно с дейонизирана вода и са изсушени на въздух. Изброени са мултиядрените, положително оцветени клетки във всяка ямка.

$\alpha\text{v}\beta 5$ ТЕСТ ЗА ПРИКАЧВАНЕ

Duong et al., J.Bone Miner.Res., 11: S290 (1996) описва система за експресиране на човешки $\alpha\text{v}\beta 5$ интегринов рецептор.

Материали:

1. Средите и разтворите използвани за този тест са доставени от BRL/Gibco, с изключение на BSA и химикалите, които са от Sigma.
2. Среда за прикачване: HBSS с 1mg/ml топлинно инактивиран свободен от мастни киселина BSA и 2mM CaCl₂.
3. Глюкозаминидаза субстратен разтвор 3.75mM p-нитрофенил N-ацетил-бета-D-глюкозаминид, 0.1M натриев цитрат, 0.25% Тритон, pH 5.0.
4. Глицин-ЕДТА разтвор: 50mM глицин, 5mM ЕДТА, pH 10.5.

Методи:

1. Платки (96 well, Nunc Maxi Sorp) са натоварени за една нощ при 4°C с човешки витронектин (3ug/ml) в 50 mM карбонатен буфер (pH 9.6), като са използвани 100µl/ямка. След това платките са измити 2x с DPBS и блокирани с 2%BSA в DPBS за 2 часа на стайна температура. След допълнителни измивания (2x) с DPBS, платките са използвани за теста за клетъчно прикачване..
2. 293 (αvβ5) клетки са култивирани в MEM среда в присъствие на 10% телешки фетален серум до 90% конfluентност. След това клетките са отлепвани от съдчетата с 1x Трипсин/ЕДТА и измити 3x с безсерумна MEM. Клетките са ресуспендирани в среда за прикачване (3 x 10⁵ клетки/ml).
3. Тестираните съединения са приготвени като серии разреждания от 2x концентрациите и са добавяни по 50µl/ямка. Платките са инкубирани на 37°C с 5% CO₂ за един час за да бъде възможно прикачване.
4. Неприлепналите клетки се отстраняват с внимателно измиване на платките (3 x) с DPBS и след това са инкубирани с глюкозаминидазен субстратен разтвор (100µl/ямка), за една нощ на стайна температура на тъмно. За количествено определяне броя на клетките, стандартна крива за глюкозаминидазна активност е правена

за всеки експеримент, чрез добавка на проби от клетъчни суспензии директно в ямките съдържащи ензим субстратния разтвор.

5. Реакцията е проявена на другия ден чрез добавка на 185 μ l/ямка от глицин/ЕДТА разтвор и отчитане абсорбцията при 405 nm като е използван Molecular Devices V-Max plate reader. Изчислени са средните стойности за тестираната абсорбция (4 ямки за тестираните проби). След това е определян броя на прилепналите клетки при всяка концентрация от съединението, спрямо стандартната крива за клетки, като е използвана Softmax програма.

ПРИМЕР ЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕН ПРЕПАРАТ

Като специфично изпълнение за един орален препарат, 100mg от дадено съединение на настоящето изобретение са комбинирани с достатъчно финно разпределена лактоза за получаване общо количество 580 до 590 mg за напълване на размер О твърда капсула.

Представителни съединения на настоящето изобретение са тествани и е намерено, че се свързват с човешки $\alpha v \beta 3$ интегрин. Общо е установено, че тези съединения имат IC50 стойности по-малки от около 100nm в SPA теста.

Представителни съединения на настоящето изобретение са тествани и общо е установено, че инхибират >50% прикачването на $\alpha v \beta 5$ експресиращи клетки за платки покрити с витронектин в концентрации от около 1 μ M.

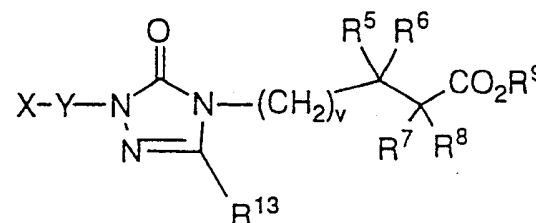
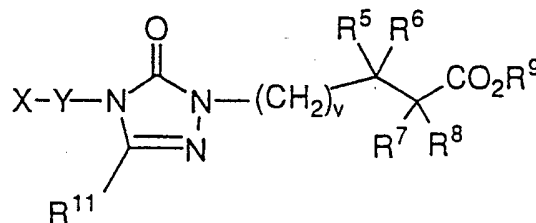
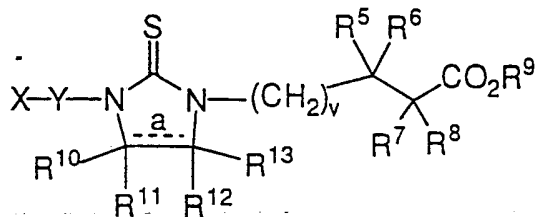
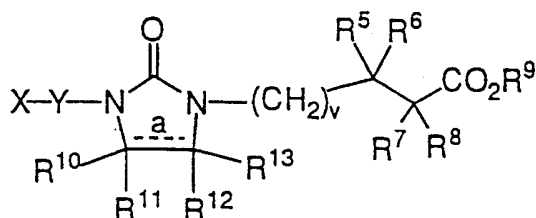
Докато изобретението е описано и илюстрирано по отношение на някои предпочитани негови изпълнения, специалистът в тази област ще оцени, че различни промени, модификации и замествания могат да бъдат правени без да се отклонява от обсега и духа на изобретението. Например, ефективни дозировки, различни от предпочитаните дози, както са представени по-горе, могат да бъдат приложими като последствие от промени в реактивността на бозайника, който е третиран поради тежестта на костни заболявания, предизвикани от резорбция или други индикации за съединенията на изобретението,

указани по-горе. Подобно на това, наблюдаваните специфични фармакологични отговори могат да варират съответно и в зависимост от отделното активно съединение, което е избрано, и дали има фармацевтични носители, както и от типа комбинация и начин на въвеждане, които са използвани, такива очаквани промени или разлики в резултатите са планирани в съответствие с целите и практиката на настоящето изобретение. Предвижда се, следователно, изобретението да бъде ограничавано само в обсега на претенциите, които следват и тези претенции да бъдат интерпретирани толкова нашироко, колкото това е основателно.

13.07.00

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение притежаващо структурна формула подбрана от група
състояща се от



200

една 9- до 14-членна полициклична пръстенна система, където един или повече от пръстените е ароматен, и където полицикличната пръстенна система има 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, подбрана от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители;

Y е избран от група състояща се от:

- $-(CH_2)_m-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-SO-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-S-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-NR^4-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-O-(CH_2)_p-$,
- $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-NR^4-(CH_2)_p-$, и
- $-(CH_2)_m-Z-(CH_2)_n-$,

където Z е 3- до 10-членна моноциклична или полициклична ароматна или неароматна пръстенна система, притежаваща 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатоми, подбрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители, и

където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y , различен от R^4 , може да бъде заменен от един или два R^3 заместители; и

където R^1 и R^2 са подбрани независимо от група състояща се от водород, халоген, C_{1-10} алкил, C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклохетероалкил, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклохетероалкил C_{1-6} алкил, арил, арил C_{1-8} алкил, аминокс, аминокс C_{1-8} алкил, C_{1-3} ациламино, C_{1-3} ациламино C_{1-8} алкил, $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_p$ амино, $(\text{C}_{1-6}$ алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкокси C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил, хидроксикарбонил C_{1-6} алкил, C_{1-3} алкоксикарбонил, C_{1-3} алкоксикарбонил C_{1-6} алкил, хидроксикарбонил- C_{1-6} алкилокси, хидрокси, хидрокси C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси- C_{1-6} алкил, нитро, циано, трифлуорометил, трифлуорометокси, трифлуороетокси, C_{1-8} алкил- $\text{S}(\text{O})_p$, $(\text{C}_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил, C_{1-8} алкилоксикарбониламино, $(\text{C}_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонилокси, $(\text{арил } \text{C}_{1-8} \text{ алкил})_p$ амино, $(\text{арил})_p$ амино, арил C_{1-8} алкилсулфониламино, и C_{1-8} алкилсулфониламино; или два R^1 -заместители, когато към същия въглероден атом, са взети заедно с въглеродния атом, към който са свързани за да образуват една карбонилна група;

всеки R^3 е подбран независимо от групата състояща се от водород,

арил, C_{1-10} алкил,
 арил- $(\text{CH}_2)_r\text{O}-(\text{CH}_2)_s$,
 арил- $(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p-(\text{CH}_2)_s$,
 арил- $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s$,
 арил- $(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_s$,
 арил- $(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_s$,
 арил- $(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_s$,

халоген,
гидроксил,
оксо,
трифлуорометил,
C₁₋₈ алкилкарбониламино,
арил C₁₋₅ алкоси,
C₁₋₅ алкоксикарбонил
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,
C₁₋₆ алкилкарбонилокси,
C₃₋₈ циклоалкил,
(C₁₋₆ алкил)рамино,
амино C₁₋₆ алкил
ариламинокарбонил,
арил C₁₋₅ алкиламинокарбонил,
аминокарбонил,
аминокарбонил C₁₋₆ алкил,
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C 1-6 алкил,
HC≡C-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкил-C≡C-(CH₂)_r,
C₃₋₇ циклоалкил-C≡C-(CH₂)_r,
арил-C≡C-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкиларил-C≡C(CH₂)_r,
CH₂=CH-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкил-CH=CH-(CH₂)_r,
C₃₋₇ циклоалкил-CH=CH-(CH₂)_r,
арил-CH=CH-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкиларил-CH=CH-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкил-SO₂-(CH₂)_r,
C₁₋₆ алкиларил-SO₂-(CH₂)_r,

C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ амино C_{1-8} алкил,
(арил) $_p$ амино,
(арил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил)рамино,
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
арилкарбонилокси,
арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
(C_{1-6} алкил)раминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсульфониламино,
арилсульфониламино,
 C_{1-8} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил оксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-8} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,

(арил)_pаминокербониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилсулфонил,
C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₈ алкил,
арилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арилсулфонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил,
арил C₁₋₆ алкилсулфонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилкарбонил,
C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арилкарбонил C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил,
арил C₁₋₆ алкилкарбонил C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилтиокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил, и
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил C₁₋₆ алкил,
или два R³ заместители, когато към същия въглероден атом са
взети заедно с въглеродния атом, към който са свързани за да
образуват карбонилна група или циклопропилова група,

където всяка от алкилните групи на R^3 е или незаместена или заместена с един от трите R^1 заместители, и при условие, че всеки от R^3 е избран така, че в полученото съединение въглеродният атом или атоми, към които е свързан R^3 , самият той е свързан с не повече от един хетероатом;

всеки R^4 е избран независимо от група състояща се от водород,

арил,

аминокарбонил,

C_{3-8} циклоалкил,

амино C_{1-6} алкил,

(арил) $_p$ аминокарбонил,

(арил C_{1-5} алкил) $_p$ аминокарбонил,

хидроксикарбонил C_{1-6} алкил,

C_{1-8} алкил,

арил C_{1-6} алкил,

(C_{1-6} алкил) $_p$ амино C_{2-6} алкил,

(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино C_{2-6} алкил,

C_{1-8} алкилсулфонил,

C_{1-8} алкоксикарбонил,

арилоксикарбонил,

арил C_{1-8} алкоксикарбонил,

C_{1-8} алкилкарбонил,

арилкарбонил,

арил C_{1-6} алкилкарбонил,

(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил,

аминосулфонил,

C_{1-8} алкиламиносулфонил,

(арил) $_p$ аминосулфонил,

(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосулфонил,

арилсулфонил,

арил C_{1-6} алкилсулфонил,
 C_{1-6} алкилтиокарбонил,
 арилтиокарбонил, и
 арил C_{1-6} алкилтиокарбонил,
 където всяка една от алкиловите групи на R^4 е незаместена или
 заместена с един до три R^1 заместители;

R^5 и R^6 са подбрани независимо от група състояща се от
 водород,

C_{1-10} алкил,

арил,

арил- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s$,

арил- $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s$,

арил- $(CH_2)_rC(O)-(CH_2)_s$,

арил- $(CH_2)_rC(O)-N(R^4)-(CH_2)_s$,

арил- $(CH_2)_rN(R^4)-C(O)-(CH_2)_s$,

арил- $(CH_2)_rN(R^4)-(CH_2)_s$,

халоген,

хидроксил,

C_{1-8} алкилкарбониламино,

арил C_{1-5} алкокси,

C_{1-5} алкоксикарбонил,

$(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,

C_{1-6} алкилкарбонилокси,

C_{3-8} циклоалкил,

$(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино

амино C_{1-6} алкил,

ариламинокарбонил,

арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,

аминокарбонил,

аминокарбонил C_{1-6} алкил,

хидроксикарбонил,

гидроксикарбонил C_{1-6} алкил,
 $HC\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 $CH_2=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
арил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкил,
(C_{1-6} алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
(арил) $_p$ амино,
(арил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
арилкарбонилокси,
арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
(C_{1-6} алкил) $_p$ аминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсульфониламино,
арилсульфониламино,
 C_{1-8} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арилсульфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино,
арил C_{1-6} алкилсульфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-6} алкил,

арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
 арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
 аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбониламино,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 (арил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
 аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминосулфониламино,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (арил) $_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосулфониламино,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкилсулфонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 арилсулфонил C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилсулфонил,
 арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 арилкарбонил C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,

арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 (арил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил, и
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил;

или R^5 и R^6 са взети заедно с въглеродния атом, за който те са
 свързани да образуват карбонилна група,
 където всяка от алкилните групи на R^5 или R^6 са незаместени или
 заместени с един до три R^1 заместители,
 и при условие, че всеки от R^5 и R^6 е избран така, че в полученото
 съединение въглеродният атом, към който R^5 и R^6 са свързани,
 самият той е свързан с не повече от един хетероатом;

R^7 и R^8 са избрани независимо от група състояща се от
 водород,
 C_{1-10} алкил,
 арил,
 арил- $(CH_2)_r-O-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rC(O)-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rC(O)-N(R^4)-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rN(R^4)-C(O)-(CH_2)_s-$,
 арил- $(CH_2)_rN(R^4)-(CH_2)_s-$,
 халоген,
 хидроксил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 арил C_{1-5} алкокси,
 C_{1-5} алкоксикарбонил,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,

C_{1-6} алкилкарбонилокси,
 C_{3-8} циклоалкил,
 $(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино,
амино C_{1-6} алкил,
ариламинокарбонил,
арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,
аминокарбонил,
аминокарбонил C_{1-6} алкил,
гидроксикарбонил,
гидроксикарбонил C_{1-6} алкил,
● $HC\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $C\equiv C-(C_2)_r$,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 $CH_2=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $C=CH-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
арил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
● C_{1-6} алкил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил
 $(арил)_p$ амино,
 $(арил)_p$ амино C_{1-6} алкил
 $(арил C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино,
 $(арил C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
арилкарбонилокси,
арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,

(C₁₋₆ алкил)_pаминокарбонилокси,
C₁₋₈ алкилсульфониламино,
арилкарбониламино,
арилсульфониламино,
C₁₋₈ алкилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
арилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилсульфониламино,
арил C₁₋₆ алкилсульфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
арилоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино,
арил C₁₋₈ алкоксикарбониламино C₁₋₈ алкил,
C₁₋₈ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино,
арил C₁₋₆ алкилкарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
ариламинокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино C₁₋₆ алкил,
аминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино C₁₋₆ алкил,
C₁₋₆ алкилсульфонил,
C₁₋₆ алкилсульфонил C₁₋₆ алкил,

арилсулфонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
арилкарбонил C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил, и
 C_{7-20} полициклил C_{0-8} алкилсулфониламино;

Където всяка от алкилните групи на R^7 и R^8 са незаместени или заместени с един до три R^1 заместители,
и при условие, че R^7 и R^8 са подбрани така, че в полученото съединение въглеродният атом, към който са свързани R^7 и R^8 и той самият е свързан с не повече от един хетероатом;

R^9 е подбран от група състояща се от
водород,
 C_{1-8} алкил,
арил,
арил C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкил,
арил C_{1-8} алкилкарбонилокси C_{1-4} алкил,

C₁₋₈ алкиламинокарбонилметилен, и
C₁₋₈ диалкиламинокарбонилметилен;

R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ всеки е избран независимо от група състояща се от

водород,

C₁₋₈ алкил,

арил,

халоген,

хидроксил,

аминокарбонил,

C₃₋₈ циклоалкил,

амино C₁₋₆ алкил,

(арил)_pаминокарбонил,

хидроксикарбонил,

(арил C₁₋₅ алкил)_pаминокарбонил,

хидроксикарбонил C₁₋₆ алкил,

арил C₁₋₆ алкил,

(C₁₋₆ алкил)_pамино C₁₋₆ алкил,

(арил C₁₋₆ алкил)_pамино C₂₋₈ алкил,

C₁₋₈ алкилсулфонил,

C₁₋₈ алкоксикарбонил,

арилоксикарбонил,

арил C₁₋₈ алкоксикарбонил,

C₁₋₈ алкилкарбонил,

арилкарбонил,

арил C₁₋₆ алкилкарбонил,

(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбонил,

аминосулфонил,

C₁₋₈ алкиламиносулфонил,

(арил)_pаминосулфонил,

(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфонил,

C_{1-6} алкилсулфонил,
арилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилтиокарбонил,
арилтиокарбонил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбонил,
арил- $(CH_2)_rO-(CH_2)_s$,
арил- $(CH_2)_rS(O)_p-(CH_2)_s$,
арил- $(CH_2)_rC(O)-(CH_2)_s$,
арил- $(CH_2)_rC(O)-N(R^4)-(CH_2)_s$,
арил- $(CH_2)_rN(R^4)-C(O)-(CH_2)_s$,
арил- $(CH_2)_rN(R^4)-(CH_2)_s$,
 $HC\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
арил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $C\equiv C-(CH_2)_r$,
 $CH_2=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{3-7} циклоалкил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
арил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $CH=CH-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-6} алкиларил- $SO_2-(CH_2)_r$,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
арил C_{1-5} алкокси,
 C_{1-5} алкоксикарбонил,
 $(C_{1-8}$ алкил) $_p$ аминокарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонилокси,
 $(C_{1-6}$ алкил) $_p$ амино,
аминокарбонил C_{1-6} алкил,

C_{1-6} алкокси,
арил C_{1-6} алкокси,
(арил) $_p$ амино,
(арил) $_p$ амино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-6} алкил) $_p$ амино,
(арил C_{1-6} алкил)рамино C_{1-6} алкил,
арилкарбонилокси,
арил C_{1-6} алкилкарбонилокси,
(C_{1-6} алкил) $_p$ аминокарбонилокси,
 C_{1-8} алкилсулфониламино,
арилсулфониламино,
 C_{1-8} алкилсулфониламино C_{1-6} алкил,
арилсулфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино,
(C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
аминосулфониламино C_{1-6} алкил,

$(C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминосулфониламино,
 $(C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (арил) $_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосулфониламино,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилсулфонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 арилсулфонил C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилсулфонил,
 арил C_{1-6} алкилсулфонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 арилкарбонил C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 арил C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
 $(C_{1-8} \text{ алкил})_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 (арил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил,
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил, и
 (арил C_{1-8} алкил) $_p$ аминокарбонил C_{1-6} алкил; или

R^{10} и R^{12} са взети заедно с въглеродните атоми, към които те са свързани за образуване на 5- до 7-членни моноциклични ароматни и неароматни пръстенни системи, притежаващи 0, 1, 2, 3 и 4 хетероатоми, подбрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители,

13.07.00
218

и където всяка от алкилните групи на R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} са незаместени или заместени с един до три R^1 заместители;

където

всеки m е независимо цяло число от 0 до 6;

всеки n е независимо цяло число от 0 до 6;

всеки p е независимо цяло число от 0 до 2;

всеки g е независимо цяло число от 1 до 3;

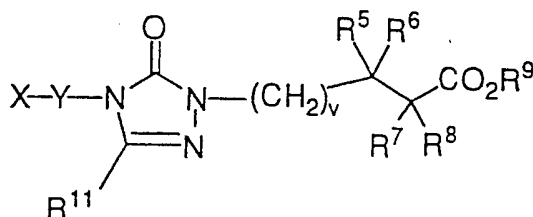
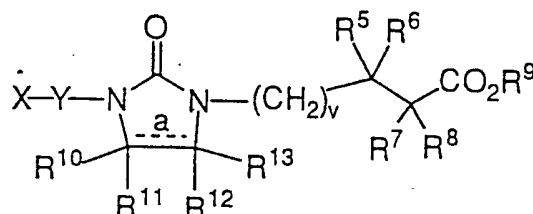
всеки s е независимо цяло число от 0 до 3;

всеки t е независимо цяло число от 0 до 3; и

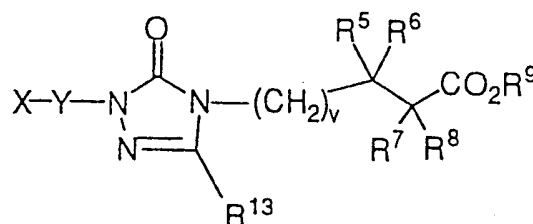
всеки v е независимо цяло число от 0 до 2;

и техни фармацевтично приемливи соли.

2. Съединението съгласно претенция 1, притежаващо структурна формула подбрана от група състояща се от



и



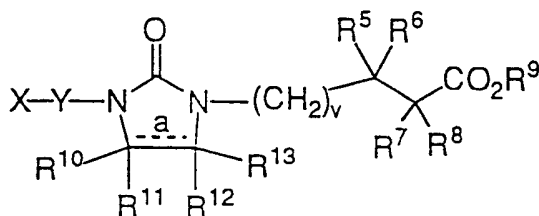
където пунктираната линия a представлява единична или двойна връзка, при условие, че когато a представлява двойна връзка, съглеродните атоми с двойна връзка са заместени само с R^{10} и R^{12} ;

X е

една 6-членна моноциклична ароматна пръстенна система, притежаваща 1 или 2 азотни атома, където всеки пръстенен въглероден атом е незаместен или заместен с един R^1 заместител, или

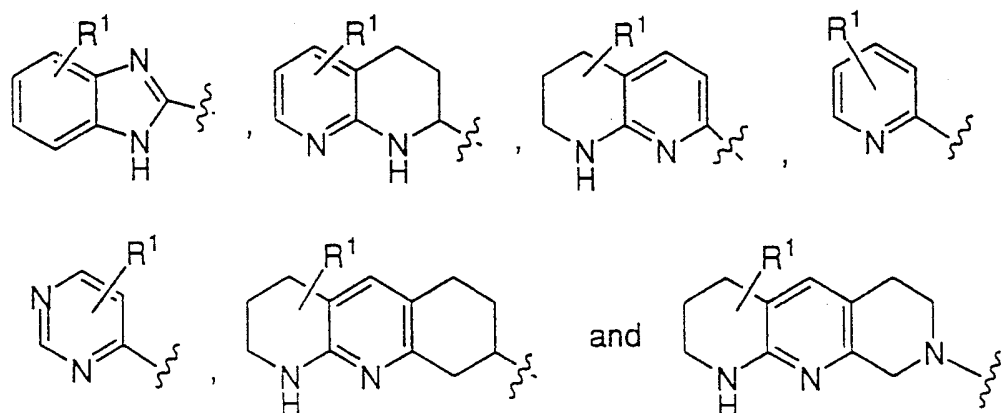
една 9- до 14-членна полициклична пръстенна система, където един или повече от пръстените са ароматни, и където в полицикличната пръстенна система има 0, 1, 2, 3 или 4 хетероатома, подбрани от група състояща се от N, O и S, където пръстенните азотни атоми са незаместени или заместени с един R^1 заместител и пръстенните въглеродни атоми са незаместени или заместени с един или два R^1 заместители;

3. Съединението, съгласно претенция 2, притежаващо структурна формула

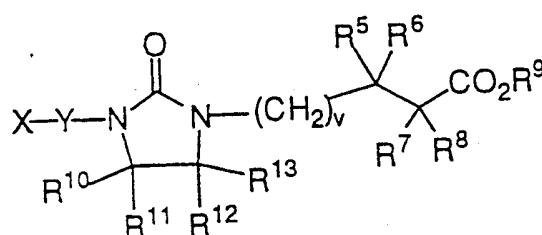


където пунктираната линия a представлява единична или двойна връзка, при условие, че когато a представлява двойна връзка, въглеродните атоми с двойна връзка са заместени само с R^{10} и R^{12} ;
и

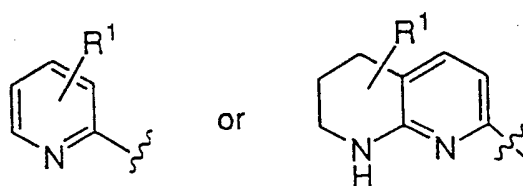
X е избран от група състояща се от



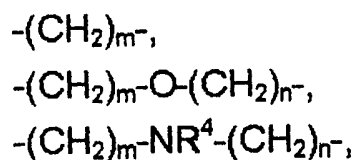
4. Съединението, съгласно претенция 3, притежаващо структурна формула

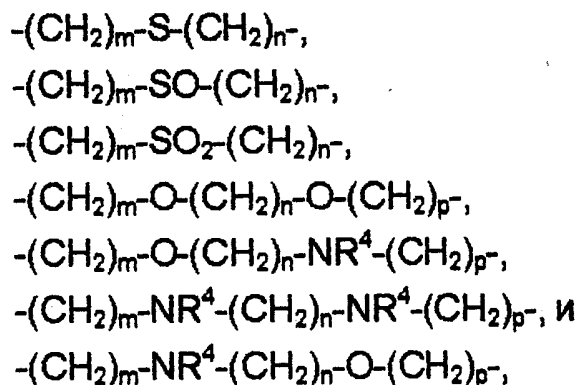


5. Съединението, съгласно претенция 4, където X е



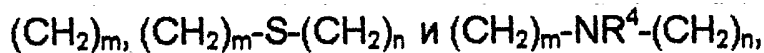
6. Съединението, съгласно претенция 5, където Y е избран от група състояща се от





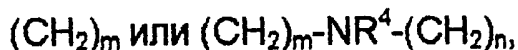
където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y , различен от този в R^4 , може да бъде заместен с един или два R^3 заместители.

7. Съединението, съгласно претенция 6, където Y е избран от група състояща се от



където всеки метиленов (CH_2) въглероден атом в Y , различен от този в R^4 , може да бъде заместен с един или два R^3 заместители, m и n са цели числа от 0-4, и v е 0.

8. Съединението, съгласно претенция 7, където Y е



където всяка метиленова (CH_2) група в Y , различна от такава в R^4 , може да бъде заместена с един или два R^3 заместители.

9. Съединението, съгласно претенция 8, където всеки R^3 е избран независимо от група състояща се от

водород,

флуоро,

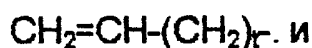
трифлуорометил,

арил,

C_{1-8} алкил,
арил C_{1-6} алкил,
хидроксил,
оксо
ариламинокарбонил,
арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,
аминокарбонил, и
аминокарбонил C_{1-6} алкил;

и всеки R^4 е избран независимо от група състояща се от
водород,
арил,
 C_{3-8} циклоалкил,
 C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбонил,
арилкарбонил,
 C_{1-6} алкилсулфонил,
арилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилсулфонил,
арил C_{1-6} алкилкарбонил,
 C_{1-8} алкиламинокарбонил
арил C_{1-5} алкиламинокарбонил,
арил C_{1-8} алкоксикарбонил, и
 C_{1-8} алкоксикарбонил

10. Съединението, съгласно претенция 9, където всеки от R_6 , R_7 и R_8 е водород и R_5 е избран от група състояща се от
водород,
арил,
 C_{1-8} алкил,
арил- $C=C-(CH_2)_r$,
арил C_{1-6} алкил,



11. Съединението, съгласно претенция 10, където всеки от R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} е избран независимо от група състояща се от водород, арил, C_{1-6} алкил и арил C_{1-6} алкил.
12. Съединението, съгласно претенция 10, където R^9 е избран от група състояща се от водород, метил и етил.
13. Съединението, съгласно претенция 12, където R^9 е водород.
14. Съединението, съгласно претенция 9, където всеки от R^5 , R^6 и R^8 е водород и R^7 е избран от група състояща се от водород,
арил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино,
 C_{1-8} алкилсулфониламино,
арилкарбониламино,
арилсулфониламинио,
 C_{1-8} алкилсулфониламино C_{1-6} алкил,
арилсулфониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино,
арил C_{1-6} алкилсулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арилоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,
арил C_{1-8} алкоксикарбониламино C_{1-8} алкил,
 C_{1-8} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арилкарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилкарбониламино,

арил C_{1-6} алкилкарбониламино C_{1-6} алкил,
аминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
(C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
ариламинокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминокарбониламино C_{1-6} алкил,
аминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
(C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(арил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино,
(арил C_{1-8} алкил)_pаминосулфониламино C_{1-6} алкил,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино,
 C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арилтиокарбониламино C_{1-6} алкил,
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино, и
арил C_{1-6} алкилтиокарбониламино C_{1-6} алкил.

15. Съединението, съгласно претенция 14, където R^7 е избран от група състояща се от
- водород,
 - арил,
 - C_{1-8} алкилкарбониламино,
 - арил C_{1-6} алкилкарбониламино,
 - арилкарбониламино,
 - C_{1-8} алкилсулфониламино,
 - арил C_{1-6} алкилсулфониламино,
 - арилсулфониламино,
 - C_{1-8} алкоксикарбониламино,
 - арил C_{1-8} алкоксикарбониламино,

ариламинокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминокарбониламино,
(C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино, и
(арил C₁₋₈ алкил)_pаминосулфониламино.

16. Съединението, съгласно претенция 15, където всеки от R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ е избран независимо от група състояща се от водород, арил, C₁₋₆ алкил и арил C₁₋₆ алкил.

17. Съединението, съгласно претенция 15, където R⁹ е избран от група състояща се от водород, метил и етил.

18. Съединението, съгласно претенция 17, където R⁹ е водород.

19. Съединението, съгласно претенция 9 избрано от група състояща се от

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,7-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,7-тертрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на

3(S)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на, трифлуорацетат сол,

3(S)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на, бис(трифлуороацетат)сол,

3(R)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(S)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-оксо-3-
[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-
ил}-пропионова к-на,

3(S)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(2-Флуоро-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-
пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-
пропионова к-на,

3-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-
пропионова к-на,

3(S)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(R)-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3-(5-Гидроксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

2(S)-Бензолсульфониламино-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова к-на,

3(S)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на,

3(R)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на

3-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтидин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на

3(S)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метоксибензиламино)пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксоимидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3(R)-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метоксибензиламино)пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксоимидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3-(5-Етоксипиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метоксибензиламино)пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксоимидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-3(S)-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-3(R)-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Аминопиридин-2-ил)-пропил]-2-оксоимидазолидин-1-ил}-3-(5-етоксипиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дигидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дигидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(2-Оксо-2,3-дигидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидро-1H-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3-Оксо-3,4-дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3-Оксо-3,4-дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(3-Оксо-3,4-дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-(3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-(3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(R)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(S)-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(R)-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(R)-(Бензоксазол-2-ил)-3-2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3-(Бензоксазол-2-ил)-3-2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(S)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3(R)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

3-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил)пропионова к-на,

и техни фармацевтично приемливи соли.

20. Съединението, съгласно претенция 19, избрано от група
състояща се от

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3-Флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-
ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Етинил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-
ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-
2-ил)пропил]-4-метил-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-4-метил-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Амино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-
имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(4-Метил-3-оксо-3,4-дихидро-2H-бензо[1,4]оксазин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-
имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2-Флуор-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Флуор-бифенил-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дихидро-бензоксазол-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-
тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-
ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Етокс-3-флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(4-Етокс-3-флуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(5-Етокс-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(5-Етокс-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(5-Гидрокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(5-Гидрокси-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на,

3(R)-{2-Оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-
имидазолидин-1-ил}-пент-4-енова к-на,

3(S)-(5-Етокси-пиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метокси-бензиламино)-
пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксо-имидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3(R)-(5-Етокси-пиридин-3-ил)-3-(3-{3-[6-(4-метокси-бензиламино)-
пиридин-2-ил]-пропил}-2-оксо-имидазолидин-1-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Амино-пиридин-2-ил)-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-
3(S)-(5-етокси-пиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3-{3-[3-(6-Амино-пиридин-2-ил)-пропил]-2-оксо-имидазолидин-1-ил}-
3(R)-(5-етокси-пиридин-3-ил)-пропионова к-на,

3(S)-(2-Оксо-2,3-дигидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-
имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2-Оксо-2,3-дигидро-1Н-4-окса-1,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-
оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрагидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]-
имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(3,4-Дихидро-2H-1-окса-4,5-диаза-нафталин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дихидрофуоро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(2,3-Дихидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(2,3-Дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Бензимидазол-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(1H-Имидазол[4,5-с]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(1H-Имидазол[4,5]пиридин-2-ил)-3-(2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(Бензоксазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(R)-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

и техни фармацевтично приемливи соли.

21. Съединението, съгласно претенция 20, избрано от група
състояща се от

3(S)-(2,3 Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин
-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин
-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(6-Етоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Метоксихинолин-7-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,
бис(трифлуороацетат)сол,

3(S)-(6-Метиламино-пиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуро[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-
[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Фуоро[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензимидазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

3(S)-(Бензоксазол-2-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)пропил]имидазолидин-1-ил}пропионова к-на,

и техни фармацевтично приемливи соли.

22. Фармацевтичен състав, съдържащ съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

23. Фармацевтичен състав изготвен чрез комбиниране съединение, съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

24. Процес за получаване на фармацевтичен състав, включващ комбиниране на съединение, съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

25. Съставът, съгласно претенция 22, който включва активна съставка, подбрана от група състояща се от

- a) органичен бифосфонат или негова фармацевтично приемлива сол или естер,
- b) модулатор на естрогенен рецептор,
- c) цитотоксичен/антипролиферативен агент,
- d) инхибитор на матриксна металопротеиназа,
- e) инхибитор на епидермален, фибробластен или тромбоцитен растежни фактори,
- f) инхибитор на VEGF,
- g) инхибитор на Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2 или Tie-1,

h) катепсин К инхибитор, и

i) инхибитор на пренилиране, като инхибитор на фарнезил трансфераза или инхибитор на геранилгеранил трансфераза или двоен фарнезил/геранилгеранил трансфераза, и техни смеси.

26. Съставът, съгласно претенция 25, съдето споменатата активна съставка е подбрана от група състояща се от

- a) органичен бифосфонат или негова фармацевтично приемлива сол или естер,
 - b) модулатор на естрогенен рецептор, и
 - c) инхибитор на катепсин К;
- и техни смеси.

27. Съставът, съгласно претенция 26, където споменатият органичен бифосфонат или негова фармацевтично приемлива сол или естер е алендронат мононатриев трихидрат.

28. Съставът, съгласно претенция 25, където споменатата активна съставка е подбрана от група състояща се от

- a) цитотоксичен/антипролиферативен агент,
 - b) инхибитор на матриксна металопротеиназа,
 - c) инхибитор на епидермален, фибробластен или тромбоцитен растежни фактори,
 - d) инхибитор на VEGF, и
 - e) инхибитор на Flk-1/KDR, Flt-1, Tck/Tie-2, или Tie-1;
- и техни смеси.

29. Метод за предизвикване антагонизиращ ефект на интегринов рецептор у бозайник, който се нуждае от него, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

30. Методът, съгласно претенция 29, където антагонизиращият ефект на интегринов рецептор е $\alpha\nu\beta 3$ антагонизиращ ефект.
31. Методът, съгласно претенция 30, където $\alpha\nu\beta 3$ антагонизиращият ефект е избран от група състояща се от инхибиране на костна резорбция, рестеноза, ангиогенеза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление, вирусно заболяване и туморен растеж.
32. Методът, съгласно претенция 29, където интегринов рецептор антагонизиращият ефект е $\alpha\nu\beta 3$ антагонизиращ ефект.
33. Методът, съгласно претенция 29, където интегринов рецептор антагонизиращият ефект е $\alpha\nu\beta 5$ антагонизиращ ефект.
34. Методът, съгласно претенция 33, където $\alpha\nu\beta 5$ антагонизиращият ефект е избран от група състояща се от инхибиране на рестеноза, ангиогенеза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление и туморен растеж.
35. Методът, съгласно претенция 29, където интегринов рецептор антагонизиращият ефект е двоен $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ антагонизиращ ефект.
36. Методът, съгласно претенция 35, където двойният $\alpha\nu\beta 3/\alpha\nu\beta 5$ антагонизиращ ефект е избран от група, състояща се от инхибиране на костна резорбция, рестеноза, ангиогенеза, диабетна ретинопатия, макулна дегенерация, възпаление, вирусно заболяване и туморен растеж.
37. Методът, съгласно претенция 29, където интегрин антагонизиращият ефект е $\alpha\nu\beta 6$ антагонизиращ ефект.

38. Методът, съгласно претенция 37, където $\alpha v \beta 6$ антагонизиращият ефект е избран от група състояща се от ангиогенеза, възпалителен отговор и заздравяване на рани.
39. Метод за предизвикване антагонизиращ ефект на интегринов реецептор у бозайник, който се нуждае от него, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от състава, съгласно претенция 22.
40. Метод за лечение или профилактика на състояние осъществено чрез антагонизъм на интегринов рецептор у бозайник, който се нуждае от такъв, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от състава, съгласно претенция 22.
41. Метод за инхибиране на костна резорбция у бозайник, който се нуждае от такова, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от състава, съгласно претенция 22.
42. Метод за инхибиране на костна резорбция у бозайник, който се нуждае от такова, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от състава, съгласно претенция 26.
43. Метод за лечение на туморен растеж у бозайник, който се нуждае от такова, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник терапевтично ефективно количество от състава, съгласно претенция 28.
44. Метод за лечение на туморен растеж у бозайник, който се нуждае от такова, характеризиращ се с това, че се въвежда у бозайник

терапевтично ефективно количество от съединение, съгласно претенция 1 в комбинация с лъчетерапия.

45. Съединението, съгласно претенция 21, избрано от група състояща се от

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова киселина

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова киселина

3(S)-(6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова киселина

3(S)-(6-Етооксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова киселина, и

3(S)-(4-Етоксифлуорофенил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}пропионова киселина ;

и техни фармацевтично приемливи соли.

46. Съединението, съгласно претенция 45, което е

13.07.00
248

3(S)-(2,3-Дихидро-бензофуран-6-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина

или негова фармацевтично приемлива сол.

47. Съединението, съгласно претенция 45, което е

3(S)-((6-Метоксипиридин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-тетрахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина;

или негова фармацевтично приемлива сол.

48. Съединението, съгласно претенция 45 е

3(S)-(Хинолин-3-ил)-3-{2-оксо-3-[3-(5,6,7,8-терахидро-[1,8]нафтиридин-2-ил)-пропил]-имидазолидин-1-ил}-пропионова киселина;

или негова фармацевтично приемлива сол.