

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091113** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.08.28

(22) Дата подачи заявки
2018.11.02

(51) Int. Cl. **C07D 513/04** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ АМИНОТИАЗОЛЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

(31) 17199687.9

(32) 2017.11.02

(33) EP

(86) PCT/EP2018/000502

(87) WO 2019/086141 2019.05.09

(71) Заявитель:
АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

**Дональд Аластэр, Урбан Андреас,
Бонсманн Зузанне, Вегерт Анита (DE),
Греммен Кристиан, Спрингер Яспер
(NL)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В общем настоящее изобретение относится к новым противовирусным средствам. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют белок (белки), кодируемый (кодируемые) вирусом гепатита В (HBV), или препятствуют функционированию цикла репликации HBV, к содержащим указанные соединения композициям, к способам ингибирования репликации вируса HBV, к способам лечения или профилактики HBV-инфекции и к способам и промежуточным соединениям для получения указанных соединений.

202091113

A1

A1

202091113

НОВЫЕ ВЫСОКОАКТИВНЫЕ АМИНОТИАЗОЛ-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

ВВЕДЕНИЕ

Был определен целый ряд новых высокоактивных аминотиазол-замещенных индол-2-карбоксамидов, активных в отношении вируса гепатита В (HBV), характеризующихся общей структурой I. Этот новый класс средств против HBV демонстрирует превосходную эффективность *in vitro* наряду с хорошей метаболической стабильностью, приемлемой растворимостью, высокой проницаемостью и активностью *in vivo*.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В общем, настоящее изобретение относится к новым противовирусным средствам. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют белок (белки), кодируемый (кодируемые) вирусом гепатита В (HBV), или препятствуют функционированию цикла репликации HBV, к содержащим указанные соединения композициям, к способам ингибирования репликации вируса HBV, к способам лечения или профилактики HBV-инфекции, и к способам и промежуточным соединениям для получения указанных соединений.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хроническая HBV-инфекция представляет собой значимую общемировую медицинскую проблему, затрагивающую свыше 5% мирового населения (более 350 миллионов человек во всем мире и 1,25 миллиона человек в США). Несмотря на доступность профилактической HBV вакцины, заболеваемость хронической HBV-инфекцией остается существенной нерешенной медицинской проблемой во всем мире вследствие неоптимальных возможностей лечения и устойчивой скоростью возникновения новых случаев инфекции в большей части развивающегося мира. Существующие на сегодняшний день виды терапии не обеспечивают излечение и ограничены только двумя классами средств (интерферон альфа и аналоги нуклеозидов/ингибиторы вирусной полимеразы); лекарственная резистентность, низкая эффективность и проблемы переносимости ограничивают их эффект.

Низкие уровни излечения от HBV связывают, по меньшей мере частично, с тем фактом, что полную супрессию продукции вируса сложно достичь с помощью одного противовирусного средства, и с присутствием и устойчивостью ковалентно непрерывной кольцевой ДНК (cccDNA) в ядре инфицированных гепатоцитов. Тем не менее, непрерывная супрессия ДНК HBV замедляет прогрессирование заболевания печени и помогает предотвратить гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

Существующие на сегодняшний день цели терапии HBV-инфицированных пациентов направлены на снижение сывороточной ДНК HBV до низкого или неопределяемого уровня, и на снижение или предотвращение в конечном счете развития цирроза и HCC.

HBV представляет собой оболочечный вирус с частично двунитевой ДНК (dsDNA) семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный белок HBV (HBV-CP) играет ключевую роль в репликации HBV. Предопределенной биологической функцией HBV-CP является действие в качестве структурного белка для заключения в капсид прегеномной РНК и формирования незрелых капсидных частиц, которые претерпевают спонтанную самосборку из многих копий димеров капсидного белка в цитоплазме.

HBV-CP также регулирует синтез ДНК вируса посредством дифференциации состояний фосфорилирования ее С-концевых сайтов фосфорилирования. Кроме того, HBV-CP может облегчать ядерную транслокацию вирусного расслабленного кольцевого генома посредством сигналов внутриядерной локализации, расположенных в богатом аргинином домене С-концевой области HBV-CP.

В ядре HBV-CP может играть структурную и регуляторную роль в функционировании мини-хромосом cccDNA в качестве компонента мини-хромосомы cccDNA вируса. HBV-CP также взаимодействует с крупным белком оболочки вируса в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и способствует высвобождению интактных вирусных частиц из гепатоцитов.

Сообщалось о соединениях против HBV, связанных с HBV-CP. Например, было показано, что производные фенилпропенамида, включая соединения с названиями AT-61 и AT-130 (Feld J. et al. *Antiviral Res.* 2007, 76, 168), и класс тиазолидин-4-онов производства Valeant (W02006/033995) ингибируют упаковку прегеномной РНК (pgRNA).

F. Hoffmann-La Roche AG была раскрыта целая серия 3-замещенных тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразинов для лечения HBV (WO2016/113273, WO2017/198744, WO2018/011162, WO2018/011160, WO2018/011163).

Гетероарилдигидропиримидины (HAPs) были обнаружены в результате скрининга на культурах тканей (Weber et al., *Antiviral Res.* 2002, 54, 69). Эти аналоги HAP действуют в качестве синтетических аллостерических активаторов и способны индуцировать aberrантное формирование капсида, которое приводит к деградации HBV-CP (WO99/54326, WO00/58302, WO01/45712, WO01/6840). Также были описаны дополнительные аналоги HAP (*J. Med. Chem.* 2016, 59 (16), 7651-7666).

Подкласс HAP производства F. Hoffman-La Roche также демонстрирует активность в отношении HBV (WO2014/184328, WO2015/132276 и WO2016/146598). Сходный подкласс производства Sunshine Lake Pharma также демонстрирует активность в отношении HBV (WO2015/144093). Также было показано, что дополнительные HAP обладают активностью в отношении HBV (WO2013/102655, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25(3) pp. 1042-1056), и сходный подкласс производства Enanta Therapeutics демонстрирует сходную активность (WO2017/011552). Дополнительный подкласс производства Medshine Discovery демонстрирует сходную активность (WO2017/076286). Дополнительный подкласс (Janssen Pharma) демонстрирует сходную активность (WO2013/102655).

Подкласс пиридазонов и триазинонов (F. Hoffman-La Roche) также демонстрирует активность в отношении HBV (WO2016/023877), как и подкласс

тетрагидропиридопиридинов (WO2016/177655). Подкласс трициклических производных 4-пиридон-3-карбоновой кислоты производства Roche также демонстрирует сходную активность против HBV (WO2017/013046).

Подкласс сульфамойлариамидов производства Novira Therapeutics (в настоящее время часть Johnson & Johnson Inc.) также демонстрирует активность в отношении HBV (WO2013/006394, WO2013/096744, WO2014/165128, WO2014/184365, WO2015/109130, WO2016/089990, WO2016/109663, WO2016/109684, WO2016/109689, WO2017/059059). Сходный подкласс тиозифариамидов (также производства Novira Therapeutics) демонстрирует активность в отношении HBV (WO2016/089990). Кроме того, подкласс арилазепанов (также производства Novira Therapeutics) демонстрирует активность в отношении HBV (WO2015/073774). Аналогичный подкласс ариамидов производства Enanta Therapeutics демонстрирует активность в отношении HBV (WO2017/015451).

Было показано, что производные сульфамойла производства Janssen Pharma обладают активностью в отношении HBV (WO2014/033167, WO2014/033170, WO2017001655, J. Med. Chem, 2018, 61(14) 6247-6260). Также был описан сходный класс глиоксамид-замещенных пирроламидов (Gilead Sciences) (WO2018039531).

Было также показано, что подкласс глиоксамид-замещенных производных пирроламида также производства Janssen Pharma обладает активностью в отношении HBV (WO2015/011281). Также был описан сходный класс глиоксамид-замещенных пирроламидов (Gilead Sciences) (WO2018039531).

Подкласс сульфамойл- и оксалилгетеробиарилов производства Enanta Therapeutics также демонстрирует активность в отношении HBV (WO2016/161268, WO2016/183266, WO2017/015451, WO2017/136403 и US20170253609).

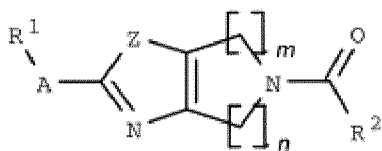
Подкласс анилинпиримидинов производства Assembly Biosciences также демонстрирует активность в отношении HBV (WO2015/057945, WO2015/172128). Подкласс конденсированных трициклических соединений производства Assembly Biosciences (дибензотиазепиноны, дибензодиазепиноны, дибензооксазепиноны) демонстрируют активность в отношении HBV (WO2015/138895, WO2017/048950).

Целая серия циклических сульфамидов была описана Assembly Biosciences (WO2018/160878) в качестве модуляторов функции HBV-CP.

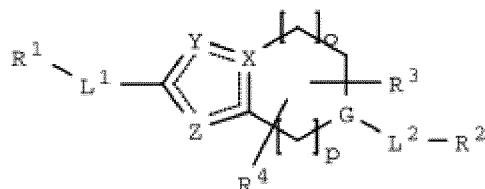
Arbutus Biopharma была раскрыла целая серия бензамидов для терапии HBV (WO2018/052967, WO2018/172852).

Также было показано, что низкомолекулярный бис-ANS действует в качестве молекулярного «клина» и препятствует нормальной геометрии белка капсида и формированию капсида (Zlotnick A et al. J. Virol. 2002, 4848).

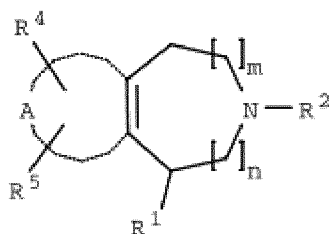
В WO2012/031024 заявлены соединения представленной ниже формулы в качестве аллостерических модуляторов mGluR5 рецепторов



В WO2010/114971 заявлены соединения представленной ниже формулы в качестве модуляторов mGluR5 рецепторов



В WO 9840385 заявлены соединения представленной ниже формулы в качестве ингибиторов глюкозо-6-фосфатазы

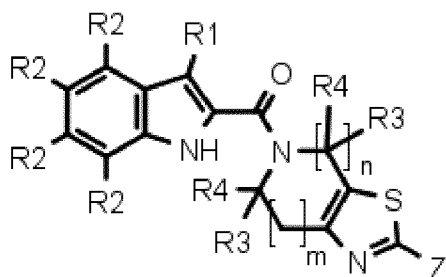


Проблемами, которые могут вызывать непосредственно воздействующие на HBV противовирусные средства, являются токсичность, мутагенность, отсутствие селективности, низкая эффективность, плохая биодоступность, низкая растворимость и сложность синтеза. Поэтому, существует потребность в дополнительных ингибиторах для лечения, облегчения симптомов или профилактики HBV, которые способны преодолеть по меньшей мере один из указанных недостатков, или которые характеризуются дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или увеличенное окно безопасности.

Введение таких терапевтических средств HBV-инфицированному пациенту, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими видами лечения HBV или вспомогательными видами лечения, будет приводить к существенно сниженной вирусной нагрузке, улучшенному прогнозу, сниженной прогрессии заболевания и/или улучшенным показателям сероконверсии.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения, применимые для лечения или профилактики HBV-инфекции у нуждающегося в этом субъекта, и промежуточные соединения, применимые при их получении. Предмет настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I:



I

в которой

- Z представляет собой H, D, O(R5), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6), N(R5)SO₂(R6), NHC(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)N(R5)(R6), NHC(=O)NHSO₂R5, CH₂-N(R5)(R6), арил и гетероарил

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br, NH₂

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH, OCH₃

- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно соединены с формированием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I

в которой:

- Z представляет собой N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6) и N(R5)SO₂(R6)

- R1 представляет собой H

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя

H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr

- для каждого положения независимо R₃ и R₄ выбирают из группы, включающей в себя H и метил

- R₃ и R₄ необязательно соединены с формированием циклопропильного кольца

- R₅ и R₆ независимо выбирают из группы, включающей в себя H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₄-C₇-гетероциклоалкил и C₂-C₆-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-гидроксиалкилом и C₃-C₇-гетероциклоалкилом

- R₅ и R₆ необязательно соединены с формированием C₄-C₇-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода

- n равен 1

- m равен 1.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I

в которой:

- Z представляет собой N(R₅)(R₆)

- R₁ представляет собой H

- для каждого положения независимо R₂ выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et

- R₃ и R₄ представляют собой H

- R₅ и R₆ независимо выбирают из группы, включающей в себя H, C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₄-C₇-гетероциклоалкил и C₂-C₆-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-гидроксиалкилом и C₃-C₇-гетероциклоалкилом

- n равен 1

- m равен 1.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой H, D, O(R₅), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R₅)(R₆), N(R₅)C(=O)(R₆), NHC(=O)N(R₅)(R₆) и N(R₅)SO₂(R₆), NHC(=O)O(R₅), NHC(=O)C(=O)O(R₅), NHC(=O)C(=O)N(R₅)(R₆), CH₂-N(R₅)(R₆), арил, гетероарил, предпочтительно N(R₅)(R₆), N(R₅)C(=O)(R₆), NHC(=O)N(R₅)(R₆) и N(R₅)SO₂(R₆), и наиболее предпочтительно N(R₅)(R₆).

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R₁ представляет собой H, D, F, Cl, Br, NH₂, предпочтительно H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R₅)(R₆), и R₁ представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R₅)(R₆), R₁ представляет собой H, и для каждого положения

независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R1 представляет собой H.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), R1 представляет собой H, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH, OCH₃, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, и наиболее предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил и этил, предпочтительно H и метил, наиболее предпочтительно H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6), R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6), для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-

гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила или С1-С6-алкенилокси, предпочтительно Н, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом и С3-С7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R₅ представляет собой Н, и R₆ выбирают из С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С4-С7-гетероциклоалкила, С2-С6-аминоалкила и С2-С6-гидроксиалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6-алкенилокси, предпочтительно из Н, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С4-С7-гетероциклоалкила и С2-С6-гидроксиалкила, необязательно замещенного ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R₅ представляет собой Н, и R₆ выбирают из группы, включающей в себя С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из ОН, галогена, С3-С6-циклоалкила и С3-С7-гетероциклоалкила.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой для каждого положения независимо R₂ выбирают из группы, включающей в себя Н, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R₅ представляет собой Н, и R₆ выбирают из группы, включающей в себя С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из ОН, галогена, С3-С6-циклоалкила и С3-С7-гетероциклоалкила.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n равен 1.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой m равен 1.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n равен 1, и m равен 1.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего

изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой $N(R_5)(R_6)$, n равен 1, и m равен 1.

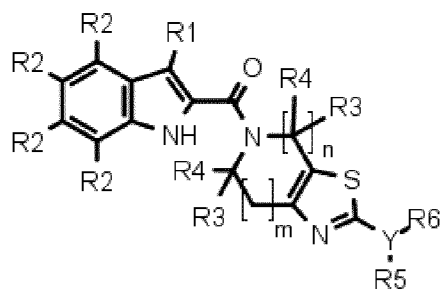
Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой $N(R_5)(R_6)$, n равен 1, m равен 1, и для каждого положения независимо R_2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et.

Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой $N(R_5)C(=O)(R_6)$, n равен 1, m равен 1, и для каждого положения независимо R_2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у нуждающегося в этом субъекта:



II

в которой

- Y представляет собой $N(R_5)SO_2(R_6)$, $N(R_5)(R_6)$ или $N(R_5)C(=O)(R_6)$
- R1 представляет собой H
- для каждого положения независимо R_2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr
- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил,

С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила или С1-С6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием С4-С7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой:

- Y представляет собой N(R5)(R6)

- R1 представляет собой H

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et

- R3 и R4 представляют собой H

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом и С3-С7-гетероциклоалкилом

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием С4-С7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода

- n равен 1

- m равен 1

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $\text{N(R5)SO}_2(\text{R6})$, N(R5)(R6) или N(R5)C(=O)(R6) , предпочтительно N(R5)(R6) .

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R1 представляет собой H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6) , и R1 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)R6 , и R1 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr, предпочтительно H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил, предпочтительно H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и R3 представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R3 представляет собой H.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно

выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и R5 представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), R5 представляет собой H, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R5 представляет собой H.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)R6, R5 представляет собой H, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и R6 выбирают из C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила, C2-C6-аминоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно из H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), R5 представляет собой H, R6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила,

и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R6 выбирают из C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила, C2-C6-аминоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно из H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), R5 представляет собой H, R6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой m равен 1.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, и m равен 1.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, и Y представляет собой N(R5)(R6).

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, Y представляет собой N(R5)(R6), и R5 представляет собой H.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, и Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6).

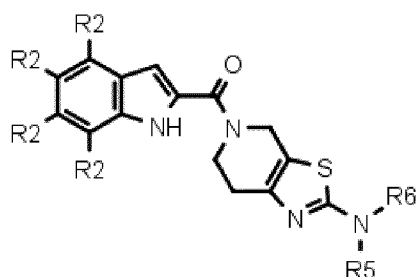
Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в

которой n равен 1, m равен 1, Y представляет собой $N(R5)C(=O)(R6)$, и $R5$ представляет собой H .

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта:



III

в которой

- для каждого положения независимо $R2$ выбирают из группы, включающей в себя H , CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F , Cl , Br , CH_3 , Et , $i-Pr$

- $R5$ и $R6$ независимо выбирают из группы, включающей в себя H , D , $C1-C6$ -алкил, $C3-C6$ -циклоалкил, $C4-C7$ -гетероциклоалкил, $C2-C6$ -аминоалкил и $C2-C6$ -гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH , галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, $C6$ -арила, гетероарила, $C1-C6$ -алкила, $C3-C6$ -циклоалкила, $C3-C7$ -гетероциклоалкила, $C1-C6$ -галогеналкила, $C1-C6$ -алкокси, $C1-C6$ -гидроксиалкила или $C1-C6$ -алкенилокси.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой:

- для каждого положения независимо $R2$ выбирают из группы, включающей в себя H , CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F , Cl , CH_3 и Et

- $R5$ и $R6$ независимо выбирают из группы, включающей в себя H , $C1-C6$ -алкил, $C3-C6$ -циклоалкил, $C4-C7$ -гетероциклоалкил и $C2-C6$ -гидроксиалкил, необязательно замещенный OH , $C1-C6$ -алкокси, $C1-C6$ -гидроксиалкилом и $C3-C7$ -гетероциклоалкилом.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения

представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R5 представляет собой H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R6 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

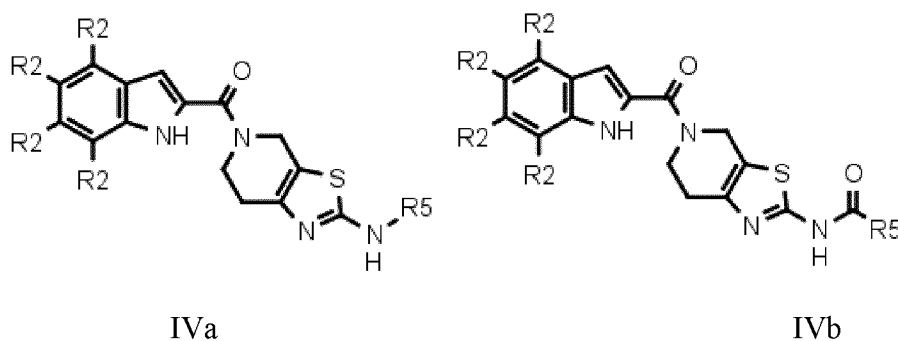
Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R5 представляет собой H, и R6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с

фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта:



в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CH₂F, CF₂H, CF₃, C(F)CH₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et

- R5 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой R2 представляет собой H, CH₂F, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси,

предпочтительно C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой для каждого положения независимо R² выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R⁵ выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой для каждого положения независимо R² выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R⁵ выбирают из C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила, C2-C6-аминоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

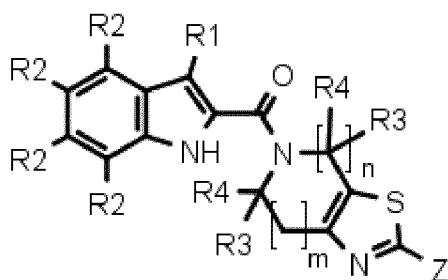
Согласно некоторым вариантам осуществления, доза соединения согласно настоящему изобретению составляет приблизительно от 1 мг приблизительно до 2500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза соединения согласно настоящему изобретению, использованная в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее чем приблизительно 10000 мг, или менее чем приблизительно 8000 мг, или менее чем приблизительно 6000 мг, или менее чем приблизительно 5000 мг, или менее чем приблизительно 3000 мг, или менее чем приблизительно 2000 мг, или менее чем приблизительно 1000 мг, или менее чем приблизительно 500 мг, или менее чем

приблизительно 200 мг, или менее чем приблизительно 50 мг. По аналогии, согласно некоторым вариантам осуществления, доза второго соединения (т.е. другого лекарства для лечения HBV), описанного в настоящем документе, составляет менее чем приблизительно 1000 мг, или менее чем приблизительно 800 мг, или менее чем приблизительно 600 мг, или менее чем приблизительно 500 мг, или менее чем приблизительно 400 мг, или менее чем приблизительно 300 мг, или менее чем приблизительно 200 мг, или менее чем приблизительно 100 мг, или менее чем приблизительно 50 мг, или менее чем приблизительно 40 мг, или менее чем приблизительно 30 мг, или менее чем приблизительно 25 мг, или менее чем приблизительно 20 мг, или менее чем приблизительно 15 мг, или менее чем приблизительно 10 мг, или менее чем приблизительно 5 мг, или менее чем приблизительно 2 мг, или менее чем приблизительно 1 мг, или менее чем приблизительно 0,5 мг, и любые возможные полные или частичные их приращения. Все упомянутые выше дозы относятся к суточным дозам для пациента.

В зависимости от их структуры, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде солей сольватов или гидратов. Поэтому, настоящее изобретение также охватывает соли, сольваты или гидраты и их соответствующие смеси.

В зависимости от их структуры, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерной или стереоизомерной формах (энантиомеры, диастереоизомеры). Поэтому, настоящее изобретение также охватывает таутомеры, энантиомеры или диастереоизомеры и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные составляющие могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереοизомеров.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта:



I

в которой

- Z представляет собой H, D, O(R5), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6), N(R5)SO₂(R6), NHC(=O)C(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)N(R5)(R6), NHC(=O)NHSO₂R5, CH₂-N(R5)(R6) или гетероарил
- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH₂

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH и OCH₃

- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно соединены с формированием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, C≡N, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкиламино и C1-C6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1

при условии, что

если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6), то ни R5, ни R6 не представляет собой циклопентил или циклопропил, и

если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой

- Z представляет собой N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6) или N(R5)SO₂(R6)

- R1 представляет собой H

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr

- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил

- R3 и R4 необязательно соединены с формированием циклопропильного кольца

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил,

С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, $C\equiv N$, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С1-С6-гидроксиалкила, С1-С6-алкиламино и С1-С6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием С4-С7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6-алкенилокси

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1

при условии, что

если Z представляет собой $NHC(=O)N(R5)(R6)$, то ни R5, ни R6 не представляет собой циклопентил или циклопропил, и

если Z представляет собой $N(R5)C(=O)(R6)$, и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение формулы I, в которой:

- Z представляет собой $N(R5)(R6)$

- R1 представляет собой H

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et

- R3 и R4 представляют собой H

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, $C\equiv N$, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С1-С6-гидроксиалкила, С1-С6-алкиламино и С1-С6-алкенилокси

- n равен 1

- m равен 1.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет

собой H, D, O(R5), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6), N(R5)SO₂(R6), NHC(=O)C(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)N(R5)(R6), CH₂-N(R5)(R6), гетероарил, предпочтительно N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6) или N(R5)SO₂(R6), и наиболее предпочтительно N(R5)(R6).

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH₂, предпочтительно H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6), и R1 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R1 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH и OCH₃, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr, и наиболее предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6), R1 представляет собой H, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), R1 представляет собой H, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил и этил, предпочтительно H и метил, наиболее предпочтительно H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6), R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего

изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой $N(R5)(R6)$, для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой $N(R5)C(=O)(R6)$, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой $N(R5)C(=O)(R6)$, для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, $C\equiv N$, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкиламино и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5 представляет собой H, и R6 выбирают из C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила, C2-C6-аминоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно из H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного OH, C1-C6-

алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом, при условии, что если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6) , то R6 не представляет собой цикlopентил или изопропил, и если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой R5 представляет собой H, и R6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила, при условии, что если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6) , то R6 не представляет собой цикlopентил или изопропил, и если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et, R5 представляет собой H, и R6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила, при условии, что если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6) , то R6 не представляет собой цикlopентил или изопропил, и если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n равен 1.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой m равен 1.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой n равен 1, и m равен 1 при условии, что если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6) , то ни R5, ни R6 не представляет собой цикlopентил или циклопропил, и если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6) , n равен 1, и m равен 1.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)(R6) , n равен 1, m равен 1, и для каждого положения

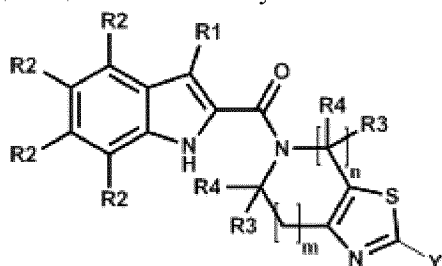
независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой I, в которой Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), n равен 1, m равен 1, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у нуждающегося в этом субъекта:



II

в которой

- Y представляет собой N(R5)SO₂(R6), N(R5)(R6) или N(R5)C(=O)(R6)
- R1 представляет собой H
- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr
- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом

или сложным карбоксилловым эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксиллового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1

при условии, что

если Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил,

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой:

- Y представляет собой N(R5)(R6)

- R1 представляет собой H

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et

- R3 и R4 представляют собой H

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксиллового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксилловым эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксиллового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- n равен 1

- m равен 1

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)SO₂(R6), N(R5)(R6) или N(R5)C(=O)(R6), предпочтительно N(R5)(R6).

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R1 представляет собой H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и R1 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)R6, и R1 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил, предпочтительно H.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), и R3 представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)(R6), для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)C(=O)(R_6)$, и R3 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)C(=O)(R_6)$, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)C(=O)(R_6)$, для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et, R3 представляет собой H, и R4 представляет собой H при условии, что если R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксиловым эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)(R_6)$, и R5 представляет собой H.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)(R_6)$, R5 представляет собой H, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет

настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)C(=O)(R_6)$, и R_5 представляет собой H при условии, что R_6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)C(=O)R_6$, R_5 представляет собой H, и для каждого положения независимо R_2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et при условии, что R_6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)(R_6)$, и R_6 выбирают из C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила, C2-C6-аминоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно из H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)(R_6)$, R_5 представляет собой H, R_6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила, и для каждого положения независимо R_2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой $N(R_5)C(=O)(R_6)$, и R_6 выбирают из C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила, C2-C6-аминоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно из H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно

замещенного ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом, при условии, что если R5 представляет собой Н, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , R5 представляет собой Н, R6 выбирают из группы, включающей в себя С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из ОН, галогена, С3-С6-циклоалкила и С3-С7-гетероциклоалкила, и для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя Н, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, CH_3 и Et, при условии, что R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой m равен 1.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, и m равен 1 при условии, что если Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , и R5 представляет собой Н, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, и Y представляет собой N(R5)(R6) .

Согласно еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, Y представляет собой N(R5)(R6) , и R5 представляет собой Н.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, и Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6) при условии, что если R5 представляет собой Н, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

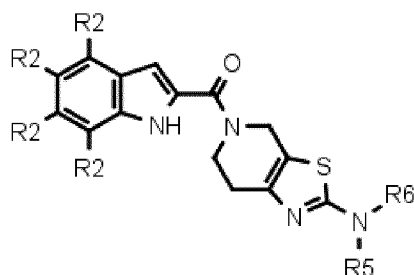
Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой II, в которой n равен 1, m равен 1, Y представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , и R5 представляет собой Н при условии, что R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы II или его

фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта



III

в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксилловым эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой:

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R5 представляет собой H.

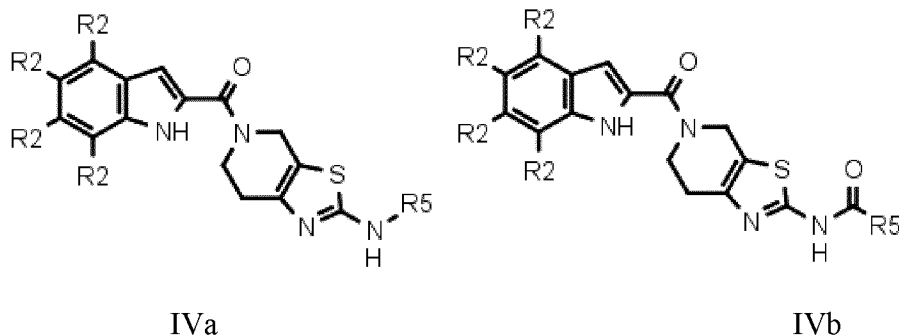
Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R6 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно H, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом или C3-C7-гетероциклоалкилом.

Согласно другому еще более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой III, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, R5 представляет собой H, и R6 выбирают из группы, включающей в себя C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный одной или двумя группами, выбранными из OH, галогена, C3-C6-циклоалкила и C3-C7-гетероциклоалкила.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой соединение формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта.



в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CH₂F, CF₂H, CF₃, C(F)CH₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃ и Et

- R5 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом

при условии, что

если упомянутое соединение представляет собой соединение формулы IVb, то R5 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой R2 представляет собой H, CH₂F, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃ или Et.

Согласно одному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой R5 представляет собой C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил или C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси,

сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6-алкенилокси, предпочтительно С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя Н, CF₂Н, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R5 выбирают из группы, включающей в себя С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из ОН, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6-алкенилокси, предпочтительно С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом, при условии, что если упомянутое соединение представляет собой соединение формулы IVb, то R5 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Согласно более предпочтительному варианту осуществления, предмет настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IVa или IVb, в которой для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя Н, CF₂Н, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et, и R5 выбирают из С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С4-С7-гетероциклоалкила, С2-С6-аминоалкила и С2-С6-гидроксиалкила, необязательно замещенного одной или двумя группами, выбранными из ОН, галогена, С3-С6-циклоалкила и С3-С7-гетероциклоалкила, при условии, что если упомянутое соединение представляет собой соединение формулы IVb, то R5 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Согласно некоторым вариантам осуществления, доза соединения согласно

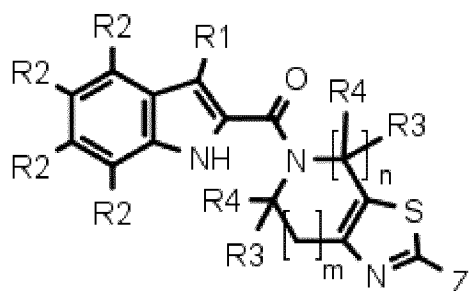
настоящему изобретению составляет приблизительно от 1 мг приблизительно до 2500 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления, доза соединения согласно настоящему изобретению, использованная в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее чем приблизительно 10000 мг, или менее чем приблизительно 8000 мг, или менее чем приблизительно 6000 мг, или менее чем приблизительно 5000 мг, или менее чем приблизительно 3000 мг, или менее чем приблизительно 2000 мг, или менее чем приблизительно 1000 мг, или менее чем приблизительно 500 мг, или менее чем приблизительно 200 мг, или менее чем приблизительно 50 мг. По аналогии, согласно некоторым вариантам осуществления, доза второго соединения (т.е. другого лекарства для лечения HBV), описанного в настоящем документе, составляет менее чем приблизительно 1000 мг, или менее чем приблизительно 800 мг, или менее чем приблизительно 600 мг, или менее чем приблизительно 500 мг, или менее чем приблизительно 400 мг, или менее чем приблизительно 300 мг, или менее чем приблизительно 200 мг, или менее чем приблизительно 100 мг, или менее чем приблизительно 50 мг, или менее чем приблизительно 40 мг, или менее чем приблизительно 30 мг, или менее чем приблизительно 25 мг, или менее чем приблизительно 20 мг, или менее чем приблизительно 15 мг, или менее чем приблизительно 10 мг, или менее чем приблизительно 5 мг, или менее чем приблизительно 2 мг, или менее чем приблизительно 1 мг, или менее чем приблизительно 0,5 мг и любые возможные полные или частичные их приращения. Все упомянутые выше дозы относятся к суточным дозам для пациента.

В зависимости от их структуры, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде солей сольватов или гидратов. Поэтому, настоящее изобретение также охватывает соли, сольваты или гидраты и их соответствующие смеси.

В зависимости от их структуры, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерной или стереоизомерной формах (энантиомеры, диастереоизомеры). Поэтому, настоящее изобретение также охватывает таутомеры, энантиомеры или диастереоизомеры и их соответствующие смеси. Стереоизомерно однородные составляющие могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереоизомеров.

Дополнительные варианты осуществления в рамках объема настоящего изобретения изложены ниже:

1. Соединение формулы I



I

в которой

- Z представляет собой H, D, O(R5), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6), N(R5)SO₂(R6), NHC(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)N(R5)(R6), NHC(=O)NHSO₂R5, CH₂-N(R5)(R6), арил и гетероарил

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br, NH₂

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH, OCH₃

- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил и этил

- R3 и R4 необязательно соединены с формированием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

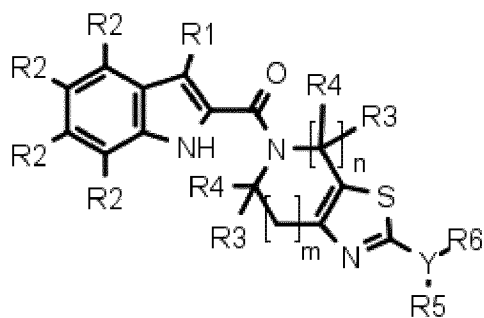
- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

2. Соединение формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы II



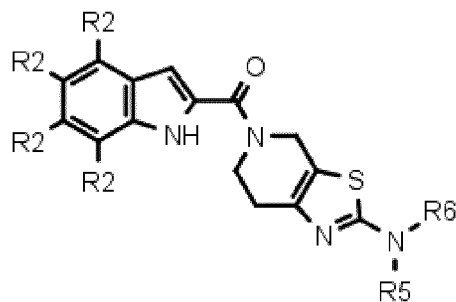
II

в которой

- Y представляет собой $N(R5)SO_2(R6)$, $N(R5)(R6)$ или $N(R5)C(=O)(R6)$
- R1 представляет собой H
- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr
- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси
- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода
- n равен 1 или 2
- m равен 0 или 1

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

3. Соединение формулы I в соответствии с вариантами осуществления 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы III



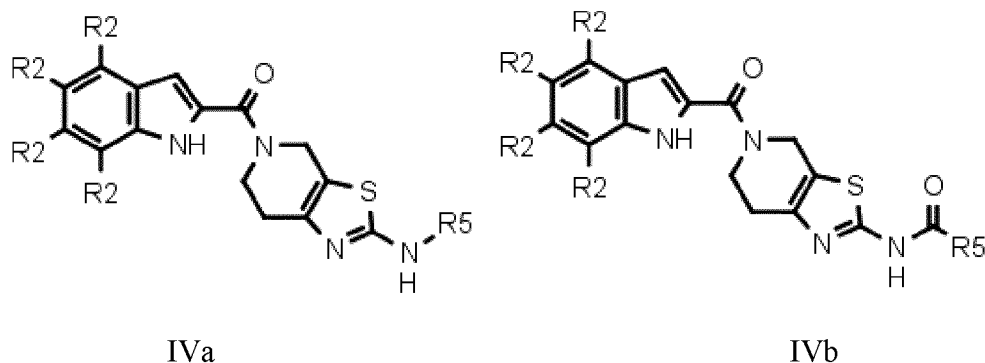
III

в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

4. Соединение формулы I в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, которое представляет собой соединение формулы IVa или IVb



в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CH₂F, CF₂H, CF₃, C(F)CH₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et

- R5 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила или C1-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

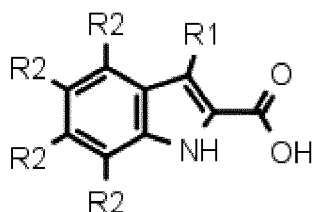
5. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата, для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

7. Способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума,

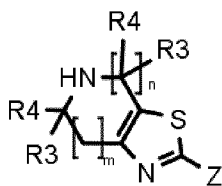
включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

8. Способ получения соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1 путем осуществления взаимодействия соединения формулы V



V

в которой значения R1 и R2 определены для варианта осуществления 1, с соединением формулы VI

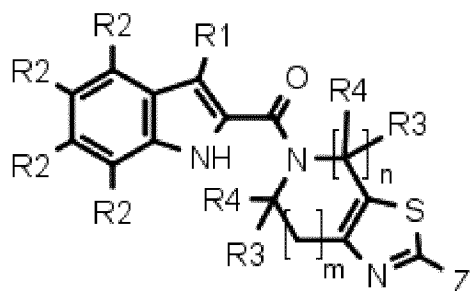


VI

в которой значения n, m, Z, R3 и R4 определены для варианта осуществления 1.

Дополнительные варианты осуществления в рамках объема настоящего изобретения изложены ниже:

1. Соединение формулы I



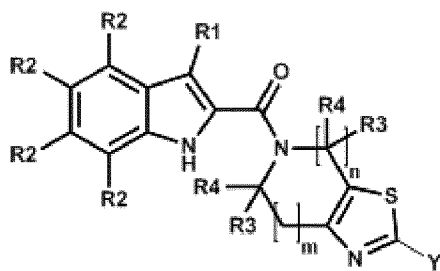
I

в которой

- Z представляет собой H, D, O(R5), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6), N(R5)SO₂(R6), NHC(=O)C(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)N(R5)(R6), NHC(=O)NHSO₂R5, CH₂-N(R5)(R6) или гетероарил

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH₂
- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH и OCH₃
- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил и этил
- R3 и R4 необязательно соединены с формированием C3-C5-циклоалкильного кольца
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, C≡N, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкиламино и C1-C6-алкенилокси
- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси
- n равен 1 или 2
- m равен 0 или 1
- при условии, что
- если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6), то ни R5, ни R6 не представляет собой циклопентил или циклопропил, и
- если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6), и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил,
- или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

2. Соединение формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1, которое представляет собой соединение формулы II



II

в которой

- Y представляет собой $N(R5)SO_2(R6)$, $N(R5)(R6)$ или $N(R5)C(=O)(R6)$

- R1 представляет собой H

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et и i-Pr

- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- n равен 1 или 2

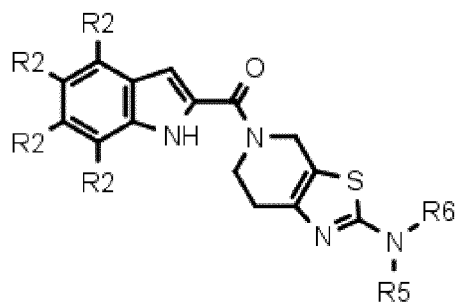
- m равен 0 или 1

при условии, что

если Y представляет собой $N(R5)C(=O)(R6)$, и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

3. Соединение формулы I в соответствии с вариантами осуществления 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы III



III

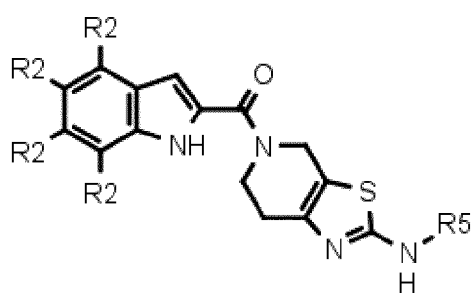
в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr

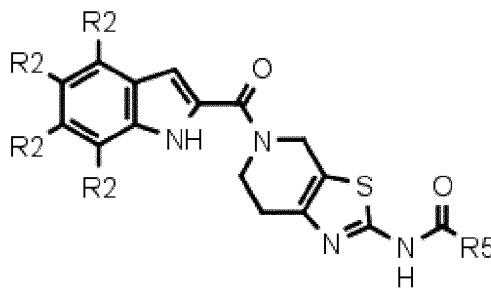
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксилловым эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

4. Соединение формулы I в соответствии с вариантами осуществления 1-3, которое представляет собой соединение формулы IVa или IVb



IVa



IVb

в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CH₂F, CF₂H, CF₃, C(F)CH₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃ и Et

- R5 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксилового эфира,

карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С1-С6-алкенилокси, предпочтительно С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С4-С7-гетероциклоалкил и С2-С6-гидроксиалкил, необязательно замещенный ОН, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкилом или С3-С7-гетероциклоалкилом

при условии, что

если упомянутое соединение представляет собой соединение формулы IVb, то R5 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил,

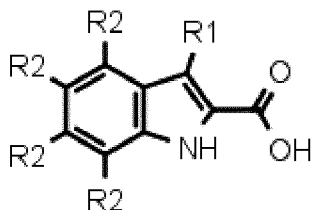
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

5. Соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата, для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

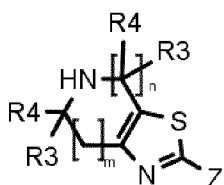
7. Способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума, включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата.

8. Способ получения соединения формулы I в соответствии с вариантом осуществления 1 путем осуществления взаимодействия соединения формулы V



V

в которой значения R1 и R2 определены для варианта осуществления 1, с соединением формулы VI



VI

в которой значения n , m , Z , $R3$ и $R4$ определены для варианта осуществления 1.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, использованных для описания настоящего изобретения. Указанные определения применяются к терминам, используемым по тексту настоящего описания и формулы изобретения, если иное не ограничено конкретными обстоятельствами, как по отдельности так и как части большей группы.

Если не определено иное, то все использованные в настоящем документе технические и научные термины, как правило, характеризуются тем же значением, что и обычно понимаемое средним специалистом в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Как правило, номенклатура, использованная в настоящем документе и лабораторных методиках в области клеточных культур, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов, представляет собой номенклатуру, хорошо известную и обычно используемую в данной области техники.

Используемые в настоящем документе артикли единственного числа относят к одному или нескольким (т.е. по меньшей мере одному) грамматическим объектам определенного значения. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или несколько элементов. Кроме того, использование термина «включающий в себя», а также других форм, таких как «включать в себя», «включает в себя» и «включал в себя», не является ограничивающим.

Используемый в настоящем документе термин «модулятор сборки капсида» относится к соединению, которое нарушает или ускоряет, или ингибирует, или препятствует, или отсрочивает, или снижает, или модифицирует нормальную сборку капсида (например, в процессе созревания) или нормальную разборку капсида (например, в процессе инвазии) или нарушает стабильность капсида, индуцируя тем самым aberrantную морфологию капсида или aberrantную функцию капсида. Согласно одному варианту осуществления, модулятор сборки капсида ускоряет сборку или разборку капсида, индуцируя тем самым aberrantную морфологию капсида. Согласно другому варианту осуществления, модулятор сборки капсида взаимодействует (например, связывается с активным сайтом, связывается с аллостерическим сайтом или модифицирует и/или препятствует фолдингу и т. п.) с главным белком сборки капсида (HBV-CP), нарушая тем самым сборку или разборку капсида. Согласно еще одному варианту осуществления, модулятор сборки капсида вызывает перестройку в структуре или функционировании HBV-CP (например, способность HBV-CP к сборке, разборке, связывание с субстратом,

фолдинг в подходящую конформацию, и т. п., что ослабляет инфективность вируса и/или является летальным для вируса).

Используемый в настоящем документе термин «лечение» или «проведение лечения» определен как применение или введение пациенту терапевтического средства, т.е. соединения согласно настоящему изобретению (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим средством), или применение или введение терапевтического средства в выделенную ткань или линию клеток от пациента (например, для диагностики или применения *ex vivo*) с диагностированной HBV-инфекцией, имеющего симптом HBV-инфекции или возможность развития HBV-инфекции, с целью лечить, вылечить, смягчить, ослабить, изменить, устранить, облегчить, улучшить или оказать воздействие на HBV-инфекцию, симптомы HBV-инфекции или возможность развития HBV-инфекции. Такие варианты лечения могут быть индивидуально адаптированы или модифицированы на основе знания, полученного в области фармакогеномики.

Используемый в настоящем документе термин «предупреждать» или «профилактика» означает отсутствие развития нарушения или заболевания, если таковое не возникло, или отсутствие развития дополнительного нарушения или заболевания, если ранее уже произошло развитие нарушения или заболевания. Также предусмотрена способность предупреждать некоторые или все симптомы, ассоциированные с нарушением или заболеванием.

Используемый в настоящем документе термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» относится к человеку или к отличному от человека млекопитающему. Отличные от человека млекопитающие включают в себя, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, кошки и мыши. Предпочтительно, пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Используемые в настоящем документе термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному но достаточному количеству средства для обеспечения желаемого биологического результата. Результатом может являться снижение и/или смягчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое желаемое изменение биологической системы. В каждом конкретном случае подходящее терапевтическое количество может быть определено специалистом в данной области техники с использованием рутинного экспериментального исследования.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения и, соответственно, является нетоксичным, т.е. вещество может быть введено индивидууму без индукции нежелательных биологических эффектов или опасных взаимодействий с любым из компонентов композиции, входящих в ее состав.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение

модифицировано посредством преобразования существующего фрагмента кислоты или основания в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения соли неорганических или органических кислот с остатками оснований, таких как амины; соли щелочей или органических соединений с остатками кислот, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают в себя общепринятые нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит фрагмент основания или кислоты, общепринятыми химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем осуществления взаимодействия указанных соединений в форме свободной кислоты или основания со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, неводная среда, такая как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, является предпочтительной. Перечни подходящих солей могут быть найдены в документе Remington's Pharmaceutical Sciences 17th ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого согласно настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемого носителя. Фармацевтическая композиция способствует введению соединения пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество методик введения соединения, включая без ограничения внутривенное, пероральное, аэрозольное, ректальное, парентеральное, офтальмическое, легочное и местное введение.

Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, средство, способствующее диспергированию, средство, способствующее суспендированию, разбавитель, наполнитель, загуститель, растворитель или вещество для инкапсулирования, участвующее в переносе или транспорте соединения, применимого согласно настоящему изобретению, внутрь пациента или к пациенту, с тем чтобы оно может осуществить свою предусмотренную функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются от одного органа или части тела к другому органу или части тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами состава, включая используемое соединения согласно настоящему изобретению, и безвредным для пациента. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают в себя: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза

натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; мальт, желатин, тальк; наполнители, такие как масло какао и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные средства, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные средства; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

Используемый в настоящем документе «фармацевтически приемлемый носитель» также включает в себя абсолютно все покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства и средства с отсрочкой всасывания, и т. п., которые совместимы с активностью соединения, используемого согласно настоящему изобретению, и которые физиологически приемлемы для пациента. Вспомогательные активные соединения также могут быть включены в состав композиций. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать в себя фармацевтически приемлемую соль соединения, используемого согласно настоящему изобретению. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в состав используемых на практике фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению, известны в данной области техники и описаны, например, в документе Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985), который включен во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый в настоящем документе термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменяют водород в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Используемый в настоящем документе термин «содержащий» также охватывает вариант «состоящий из».

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «алкил», самостоятельно или как часть другого заместителя, означает неразветвленный или разветвленный углеводород, содержащий обозначенное число атомов углерода (т.е. C1-C6-алкил означает от 1 до 6 атомов углерода), и включает в себя неразветвленные или разветвленные цепи. Примеры включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил и гексил. В дополнение, термин «алкил», самостоятельно или как часть другого заместителя, может также означать неразветвленный C1-C3-углеводород, замещенный C3-C5-карбоциклическим кольцом. Примеры включают в себя (циклопропил)метил, (циклобутил)метил и (циклопентил)метил. Во избежание разночтений, если в группе присутствуют два алкильных фрагмента, то алкильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» означает одновалентную группу, полученную из углеводородного фрагмента, содержащего по меньшей мере два

атома углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь с E или Z стереохимией. Двойная связь может являться, а может и не являться, точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C2-C8-алкенил) включают в себя без ограничения, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил. Во избежание разночтений, если в группе присутствуют два алкенильных фрагмента, то алкенильные фрагменты могут быть одинаковыми или разными.

Используемая в настоящем документе C2-C6-алкинильная группа или фрагмент представляют собой неразветвленную или разветвленную алкинильную группу или фрагмент, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, например, C2-C4-алкинильную группу или фрагмент, содержащие от 2 до 4 атомов углерода. Иллюстративные алкинильные группы включают в себя $-C\equiv CH$ или $-CH_2-C\equiv C$, а также 1- и 2-бутини́л, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. Во избежание разночтений, если в группе присутствуют два алкенильных фрагмента, то они могут быть одинаковыми или разными.

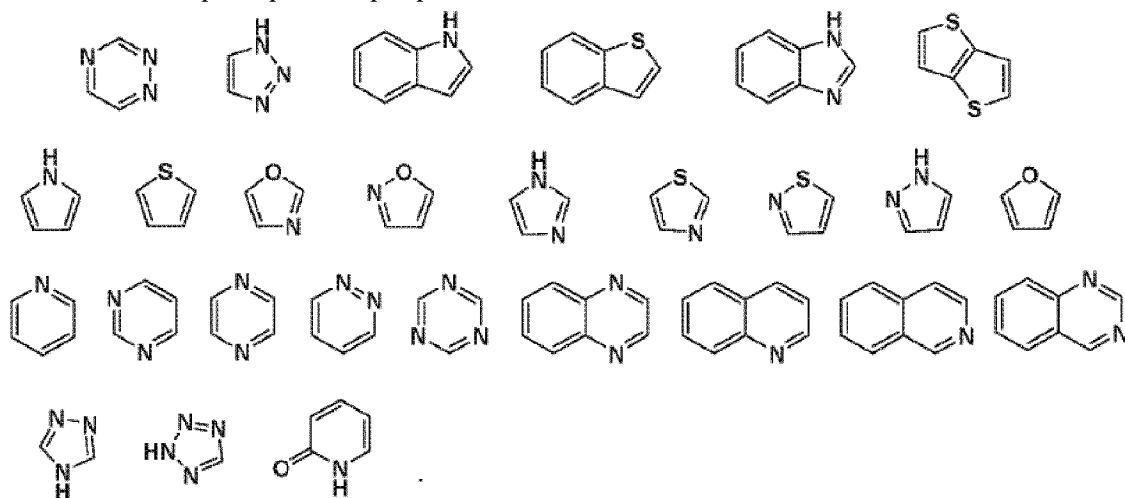
Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «галогено» или «галоген», самостоятельно или как часть другого заместителя, означает атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно фтора или хлора. Во избежание разночтений, если в группе присутствуют два фрагмента галогена, то они могут быть одинаковыми или разными.

Используемые в настоящем документе C1-C6-алкоксигруппа или C1-C6-алкенилоксигруппа обычно представляют собой упомянутую C1-C6-алкильную (например, C1-C4-алкильную) группу или упомянутую C2-C6-алкенильную (например, C2-4-алкенильную) группу, соответственно, которая присоединена к атому кислорода.

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «арил», используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, означает карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), где такие кольца могут соединены вместе попарно, как бифенил, или могут быть конденсированы, как нафталин. Примеры арильных групп включают в себя фенил, антрацил и нафтил. Предпочтительными примерами являются фенил (например, C6-арил) и бифенил (например, C12-арил). Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные содержат от 6 до 16 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные содержат от 6 до 12 атомов углерода (например, C6-C12-арил). Согласно некоторым вариантам осуществления, арильные содержат 6 атомов углерода (например, C6-арил).

Используемые в настоящем документе термины «гетероарил» и «гетероароматический» относятся к гетероциклу, имеющему ароматический характер и содержащему одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца). Гетероарильные заместители могут быть определены числом атомов углерода, например, C1-C9-гетероарил указывает число атомов углерода, содержащихся в гетероарильной

группе, без учета числа гетероатомов. Например, C1-C9-гетероарил будет содержать дополнительно от 1 до 4 гетероатомов. Полициклический гетероарил может включать в себя одно или несколько колец, которые являются частично ненасыщенными. Неограничивающие примеры гетероариллов включают в себя:



Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают в себя пиридил, пиазинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил (включая, например, 3- и 5-пиазолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил. Неограничивающие примеры полициклических гетероциклов и гетероариллов включают в себя индолил (включая 3-, 4-, 5-, 6- и 7-индолил), индолинил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил (включая, например, 1- и 5-изохинолил), 1,2,3,4-тетрагидроизохинолил, циннолинил, хиноксалинил (включая, например, 2- и 5-хиноксалинил), хиназолинил, фталазинил, 1,8-нафтиридинил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридинил, бензофурил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензофурил), 2,3-дигидробензофурил, 1,2-бензизоксазолил, бензотиенил (включая, например, 3-, 4-, 5-, 6- и 7-бензотиенил), бензоксазолил, бензотиазолил (включая, например, 2-бензотиазолил и 5-бензотиазолил), пуринил, бензимидазолил (включая, например, 2-бензимидазолил), бензотриазолил, тиоксантенил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолидизинил.

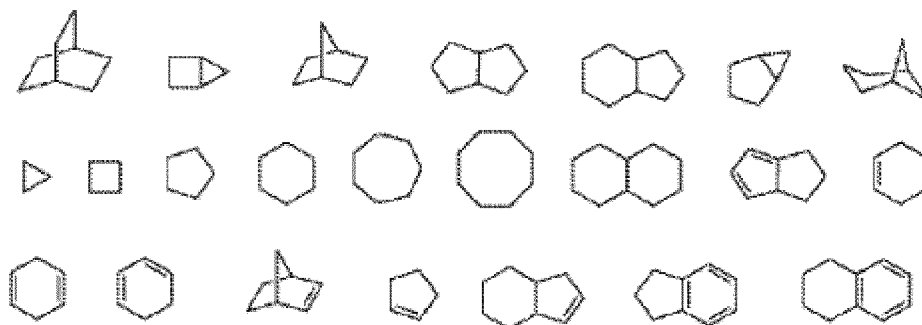
Используемый в настоящем документе термин «галогеналкил» обычно представляет собой упомянутую алкильную, алкенильную, алкокси или алкеноксигруппу, соответственно, в которой один или несколько из атомов углерода замещены одним или несколькими упомянутыми атомами галогена, определенными выше. Галогеналкил охватывает моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Термин «галогеналкил» включает в себя без ограничения фторметил, 1-фторэтил, дифторметил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, дифторметокси и трифторметокси.

Используемая в настоящем документе C1-C6-гидроксиалкильная группа

представляет собой упомянутую C1-C6-алкильную группу, замещенную одной или несколькими гидроксигруппами. Обычно, обычно она замещена одной, двумя или тремя гидроксильными группами. Предпочтительно, она замещена единственной гидроксигруппой.

Используемая в настоящем документе C1-C6-аминоалкильная группа представляет собой упомянутую C1-C6-алкильную группу, замещенную одной или несколькими аминогруппами. Обычно, обычно она замещена одной, двумя или тремя аминогруппами. Предпочтительно, она замещена единственной аминогруппой.

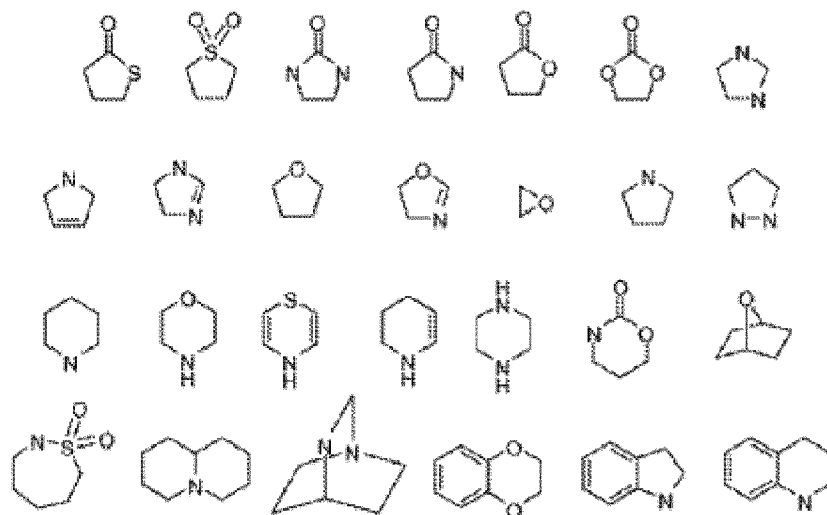
Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к моноциклической или полициклической неароматической группе, в которой каждый из формирующих кольцо атомов (т.е. скелетных атомов) представляет собой атом углерода. Согласно одному варианту осуществления, циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. Согласно другому варианту осуществления, циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие 3-10 кольцевых атомов (C3-C10-циклоалкил), группы, содержащие 3-8 кольцевых атомов (C3-C8-циклоалкил), группы, содержащие 3-7 кольцевых атомов (C3-C7-циклоалкил), и группы, содержащие 3-6 кольцевых атомов (C3-C6-циклоалкил). Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения следующие фрагменты:



Моноциклические циклоалкилы включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкилы включают в себя без ограничения тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают в себя адамантин и норборнан. Термин «циклоалкил» включает в себя «ненасыщенную неароматическую карбоциклическую» или «неароматическую ненасыщенную карбоциклическую» группы, которые обе относятся к определенному в настоящем документе неароматическому карбоциклу, который содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь или одну тройную углерод-углеродную связь.

Используемые в настоящем документе термины «гетероциклоалкил» и «гетероциклил» относятся к гетероалициклической группе, содержащей одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), которые содержат 1-4 кольцевых гетероатомов, каждый из которых выбирают из кислорода, серы или азота. Согласно

одному варианту осуществления, каждая гетероциклическая группа содержит от 3 до 10 атомов в своей кольцевой системе при условии, что кольцо упомянутой группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. Согласно одному варианту осуществления, каждая гетероциклическая группа содержит конденсированную бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и вновь при условии, что кольцо упомянутой группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. Согласно одному варианту осуществления, каждая гетероциклическая группа содержит связанную мостиковой связью бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и вновь при условии, что кольцо упомянутой группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. Согласно одному варианту осуществления, каждая гетероциклическая группа содержит спиро-бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и вновь при условии, что кольцо упомянутой группы не содержит двух смежных атомов кислорода или серы. В качестве альтернативы, гетероциклические заместители могут быть определены числом атомов углерода, например, C2-C8-гетероциклическая группа указывает на число атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе без учета числа гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклическая группа будет содержать дополнительно 1-4 гетероатома. Согласно другому варианту осуществления, гетероциклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Согласно другому варианту осуществления, гетероциклоалкильная группа конденсирована с гетероарильным кольцом. Согласно одному варианту осуществления, гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Если не указано иное, то гетероциклическая система может быть присоединена по любому гетероатому или атому углерода, обеспечивающего стабильную структуру. Пример 3-членной гетероциклической группы включает в себя без ограничения азиридины. Примеры 4-членных гетероциклических групп включают в себя без ограничения азетидины и бета-лактамы. Примеры 5-членных гетероциклических групп включают в себя без ограничения пирролидин, оксазолидин и тиазолидин. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают в себя без ограничения пиперидин, морфолин, пиперазин, N-ацетилпиперазин и N-ацетилморфолин. Другими неограничивающими примерами гетероциклических групп являются



Примеры гетероциклов включают в себя моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, пирролидин, пирролин, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметилоксид.

Используемый в настоящем документе термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами, и характеризующемуся ароматическим характером, т.е. содержащему $(4n+2)$ делокализованных π (пи) электронов, где n равен целому числу.

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «ацил», используемый самостоятельно или в комбинации с другими терминами, означает алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, связанную посредством карбонильной группы.

Если не указано иное, то используемые в настоящем документе термины «карбамоил» и «замещенный карбамоил», используемые самостоятельно или в комбинации с другими терминами, означают карбонильную группу, связанную аминогруппой, необязательно моно- или дизамещенной водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам осуществления, заместители азота будут объединены с формированием гетероциклического кольца, определенного выше.

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «карбокси», самостоятельно или как часть другого заместителя, означает группу формулы $C(=O)OH$.

Если не указано иное, то используемый в настоящем документе термин «эфир карбоновой кислоты», самостоятельно или как часть другого заместителя, означает группу формулы $C(=O)OX$, в которой X выбирают из группы, состоящей из C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила и арила.

Используемая в настоящем документе C1-C6-алкиламиногруппа обычно представляют собой одну или две упомянутых C1-C6-алкильных (например, C1-C4-алкильных) группы, присоединенных к атому азота. Алкиламиногруппы включают в себя без ограничения например, диметиламино $((CH_3)_2N-)$, диэтиламино $((CH_3CH_2)_2N-)$ и метиламино (CH_3NH-) .

Используемая в настоящем документе C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкильная группа обычно представляет собой упомянутую C1-C6-алкоксигруппу, присоединенную к упомянутой C1-C6-алкильной группе, в которой любые один или несколько из атомов углерода необязательно замещены одним или несколькими упомянутыми атомами галогена, определенными выше. C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкильные группы включают в себя без ограничения например, этоксиметил, метоксиметил, метоксиэтил, дифторметоксиметил, дифторметоксиэтил и трифторметоксиметил.

Используемый в настоящем документе термин «пролекарство» представляет собой производное соединения формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IVa, или формулы IVb, которое вводится в форме, которая после введения метаболизируется *in vivo* до активного метаболита, также формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IVa, или формулы IVb.

Предметом настоящего изобретения также являются пролекарства соединения формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IVa, или формулы IVb, будь то в обобщенной форме, или в конкретно упомянутой ниже форме.

Различные формы пролекарства известны из уровня техники. Примеры таких пролекарств см.: Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs" by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews 8, 1-38 (1992); H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988); и N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984).

Примеры пролекарств включают в себя расщепляемые сложные эфиры соединений формулы I, II, III, IVa и/или IVb. Расщепляемым *in vivo* сложным эфиром соединения согласно настоящему изобретению, содержащего карбоксигруппу, например, является фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с получением исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают в себя сложный C1-C6-алкиловый эфир, например, сложные метиловый или этиловый эфиры; сложные C1-C6-алкоксиметилловые эфиры, например, сложный метоксиметиловый эфир; сложные C1-C6-алканоилоксиметилловые эфиры; сложные фталидилловые эфиры; сложные C3-C8-циклоалкоксикарбонилокси-C1-C6-алкиловые эфиры, например, 1-циклогексилкарбонилоксиэтил; сложные 1,3-диоксолан-2-илметиловые эфиры, например, 5-метил-1,3-диоксолан-2-илметил; сложные C1-C6-алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, например, 1-метоксикарбонилоксиэтил; сложные аминокарбонилметиловые эфиры и их моно- или ди-N-(C1-C6-алкил) версии, например, сложные N, N-диметиламинокарбонилметиловые эфиры и сложные N-этиламинокарбонилметиловые эфиры; и могут быть сформированы по любой карбоксигруппе в соединениях согласно настоящему изобретению.

Расщепляемым *in vivo* сложным эфиром соединения согласно настоящему изобретению, содержащего гидроксигруппу, например, является фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с получением исходной гидроксигруппы. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры для карбокси включают в себя сложные C1-C6-алканолильные эфиры, например, сложные ацетиловые эфиры; и сложные бензоиловые эфиры, в которых фенильная группа может быть замещена аминометиллом или N-замещенным моно- или ди-C1-C6-алкиламинометиллом, например, сложные 4-аминометилбензоиловые эфиры и

сложные 4-N, N-диметиламинометилбензоиловые эфиры.

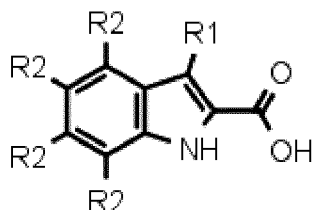
Предпочтительные пролекарства согласно настоящему изобретению включают в себя ацетилокси- и карбонатные производные. Например, гидроксигруппа соединения формулы I, II, III, IVa и/или IVb может быть представлена в пролекарстве в виде $-O-COR^i$ или $-O-C(O)OR^i$, где R^i представляет собой незамещенный или замещенный C1-C4-алкил. Заместители на алкильных группах определены выше. Предпочтительно, алкильные группы в R^i являются незамещенными, предпочтительно представляют собой метил, этил, изопропил или циклопропил.

Другие предпочтительные пролекарства согласно настоящему изобретению включают в себя производные аминокислот. Подходящие аминокислоты включают в себя α -аминокислоты, связанные с соединениями формулы I, II, III, IVa и/или IVb посредством их $C(O)OH$ группы. Такие пролекарства расщепляются *in vivo* с получением соединений формулы I, II, III, IVa и/или IVb, содержащих гидроксигруппу. Соответственно, такие аминокислотные группы предпочтительно используются в положениях формулы I, II, III, IVa и/или IVb, в которых в конечном итоге требуется гидроксигруппа. Поэтому, иллюстративными примерами пролекарств согласно этому варианту осуществления являются соединения формулы I, II, III, IVa и/или IVb, содержащие группу формулы $-OC(O)-CH(NH_2)R^{ii}$, в которой R^{ii} представляет собой аминокислотную боковую цепь. Предпочтительные аминокислоты включают в себя глицин, аланин, валин и серин. Аминокислота также может быть функционализирована, например, аминогруппа может быть алкилирована. Подходящей функционализированной аминокислотой является N, N-диметилглицин. Предпочтительно, аминокислота представляет собой валин.

Другие предпочтительные пролекарства согласно настоящему изобретению включают в себя фосфорамидатные производные. Различные формы фосфорамидатных пролекарств известны из уровня техники. Для примера таких пролекарств см. Serpi et al., Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem. 2013, Chapter 15, Unit 15.5 и Mehellou et al., ChemMedChem, 2009, 4 pp. 1779-1791. Подходящие фосфорамидаты включают в себя (фенокси)- α -аминокислоты, связанные с соединениями формулы I посредством их $-OH$ группы. Такие пролекарства расщепляются *in vivo* с получением соединений формулы I, содержащих гидроксигруппу. Соответственно, такие фосфорамидатные группы предпочтительно используются в положениях формулы I, в которых в конечном итоге требуется гидроксигруппа. Поэтому, иллюстративными пролекарствами согласно этому варианту осуществления являются соединения формулы I, содержащие группу формулы $-OP(O)(OR^{iii})R^{iv}$, в которой R^{iii} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил, и R^{iv} представляет собой группу формулы $-NH-CH(R^v)C(O)OR^{vi}$, в которой R^v представляет собой аминокислотную боковую цепь, и R^{vi} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл. Предпочтительные аминокислоты включают в себя глицин, аланин, валин и серин. Предпочтительно, аминокислота представляет собой аланин. R^v предпочтительно представляет собой алкил, наиболее предпочтительно изопропил.

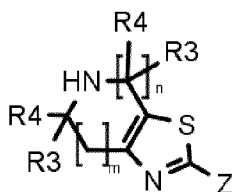
Предметом настоящего изобретения также является способ получения соединений

согласно настоящему изобретению. Так, предметом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением путем осуществления взаимодействия соединения формулы V



V

в которой значения R1 и R2 определены выше, с соединением формулы VI



VI

в которой значения n, m, Z, R3 и R4 определены выше.

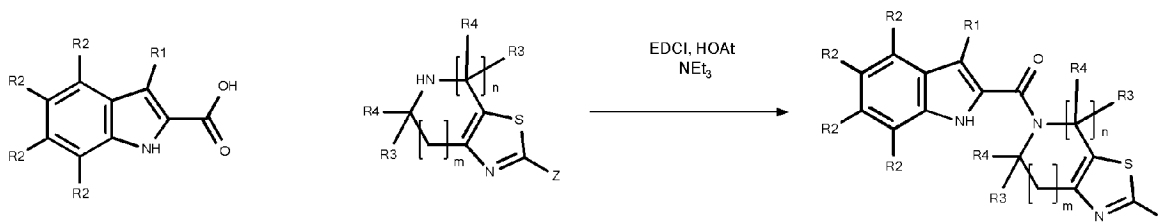
Предметом настоящего изобретения также является способ получения соединения формулы II, III, IV и V тем же способом, как будет более подробно изложено в разделе «Примеры».

Примеры

Настоящее изобретение далее описано со ссылкой на последующие Примеры. Указанные Примеры представлены исключительно с целью иллюстрации, и настоящее изобретение не ограничивается указанными Примерами, а скорее охватывает все вариации, которые очевидны как как результат идеи, представленной в настоящем документе.

Модуляторы сборки капсида HBV могут быть получены целым рядом способов. Схемы 1-10 и Схема 15 иллюстрируют основные пути, используемые для их получения для целей настоящей заявки. Для химика-специалиста в данной области техники будет очевидно, что существуют другие методологии, которыми также достигают получения указанных промежуточных соединений и Примеров.

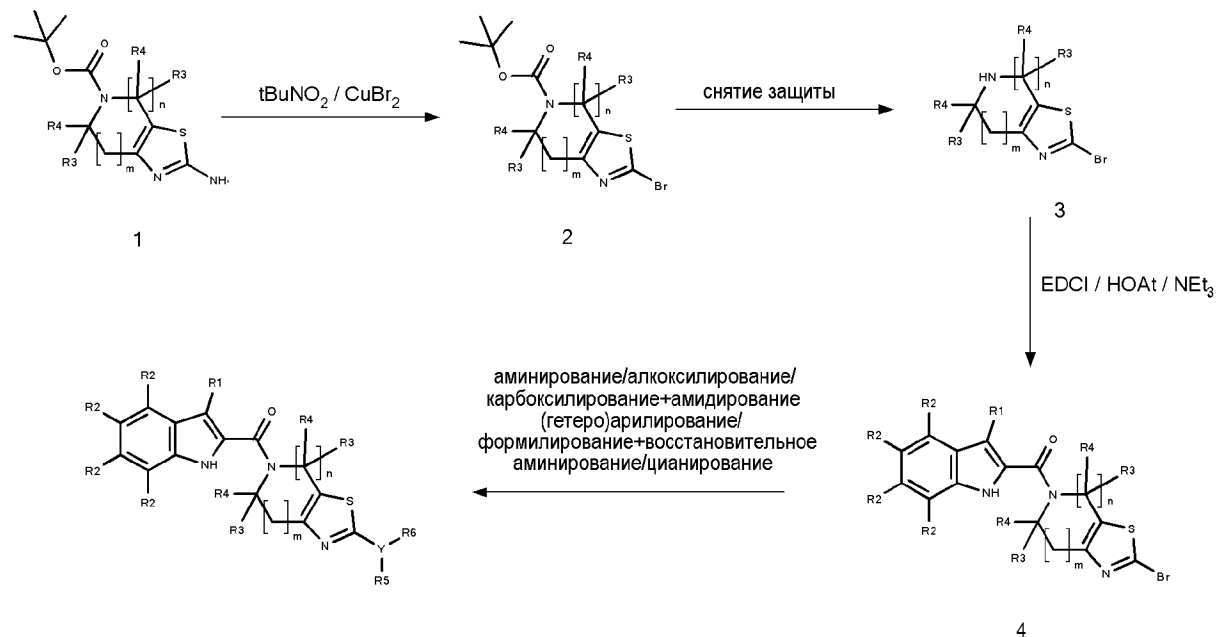
Согласно предпочтительному варианту осуществления, соединения формулы I могут быть получены, как представлено ниже на Общей схеме 1.



Общая схема 1: Синтез соединений формулы I

Путем амидного сочетания индол-2-карбоновой кислоты и соответствующего амина (например, подходящим образом замещенного 4Н,5Н,6Н-пирроло[3,4-д][1,3]тиазола, 4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина или 4Н,5Н,6Н,7Н,8Н-[1,3]тиазоло[4,5-д]азепина) согласно способов, известных из литературы (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с НАТУ, получают соединения формулы I.

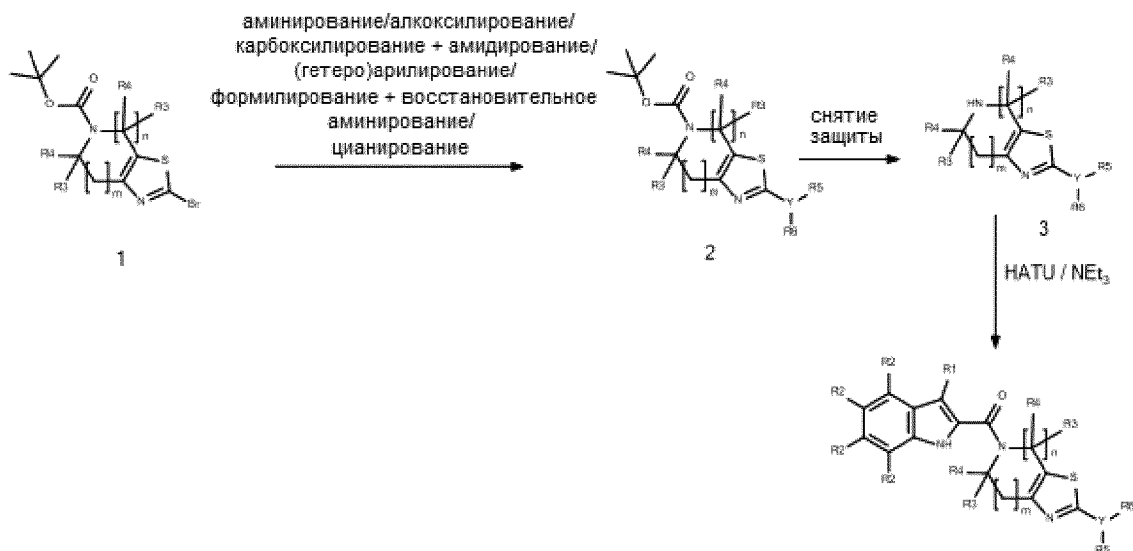
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, для синтеза соединений формулы II следуют Общей схеме 2.



Общая схема 2: Синтез соединений формулы II

Соединение 1, представленное на Общей схеме 2, преобразуют до амида 2 в реакции Зандмейера (X. Cao et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706). На стадии 2 путем снятия азотзащитной группы (А. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной (без ограничения) как Вос, например, с TFA, получают амин 3. На стадии 3 в результате амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с EDCI, получают соединение общей структуры 4. На стадии 4 согласно способам, известным из литературы, соединения общей структуры 4 аминируют ($Y=N$) (WO2014113191), алкоксилируют ($Y=O$) (WO201229070), (гетеро)арилируют (X. Cao et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706), карбоксилируют в условиях реакции обмена металл-галоген (N. Haginoya et al., Heterocycles, 2004, 63, 1555-1561) с последующим амидированием ($Y=C(=O)N$) (A.El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), формилируют в условиях реакции обмена металл-галоген (A.P. Jathoul, Angew. Chem., 2014, 53, 13059-13063) с последующим восстановительным амидированием ($Y=CH_2N$) (WO2009147188), или цианируют ($Y=CN$) (EP1683800) с получением соединений формулы II.

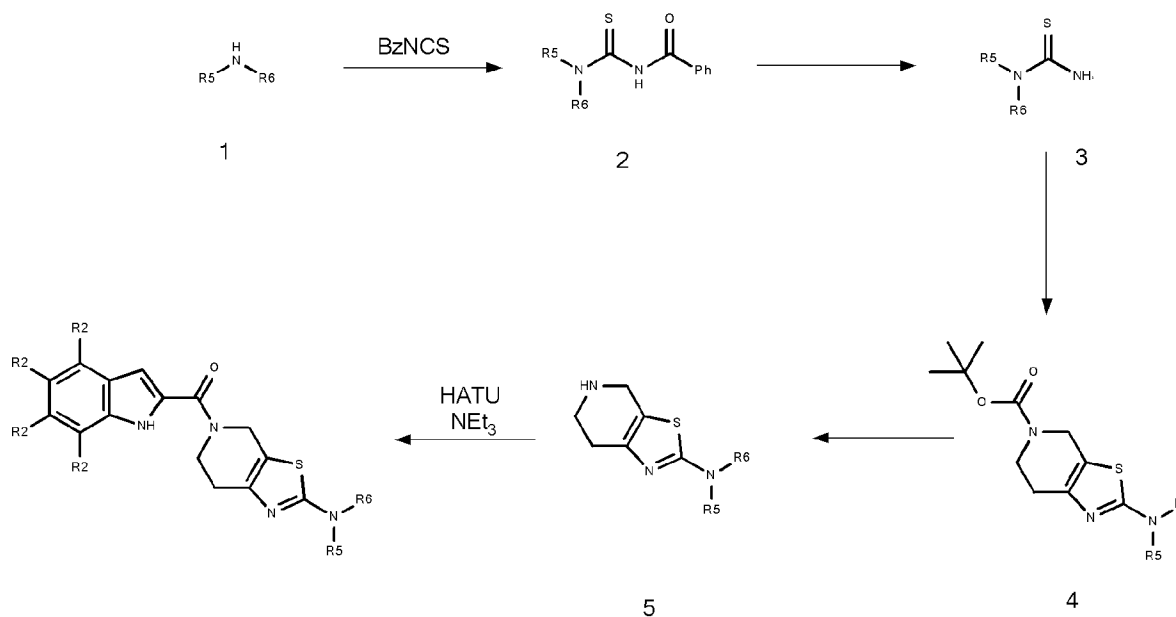
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, для синтеза соединений формулы I и формулы II следуют Общей схеме 3.



Общая схема 3: Синтез соединений формулы I и II

На стадии 1 соединение 1, представленное на Общей схеме 3, аминируют ($Y=N$) (WO2014113191), алкоксилируют ($Y=O$) (WO201229070), (гетеро)арилируют (X. Cao et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706), карбоксилируют в условиях реакции обмена металл-галоген (N. Haginoya et al., Heterocycles, 2004, 63, 1555-1561) с последующим амидированием ($Y=C(=O)N$) (A.El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), формилируют в условиях реакции обмена металл-галоген (A.P. Jathoul, Angew. Chem., 2014, 53, 13059-13063) с последующим восстановительным амидированием ($Y=CH_2N$) (WO2009147188), или цианируют ($Y=CN$) (EP1683800) с получением соединений общей структуры 2. На стадии 2 путем снятия азотзащитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной без ограничения как Вос, например, с HCl, получают амин 3. На стадии 3 в результате амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединения формулы I и формулы II.

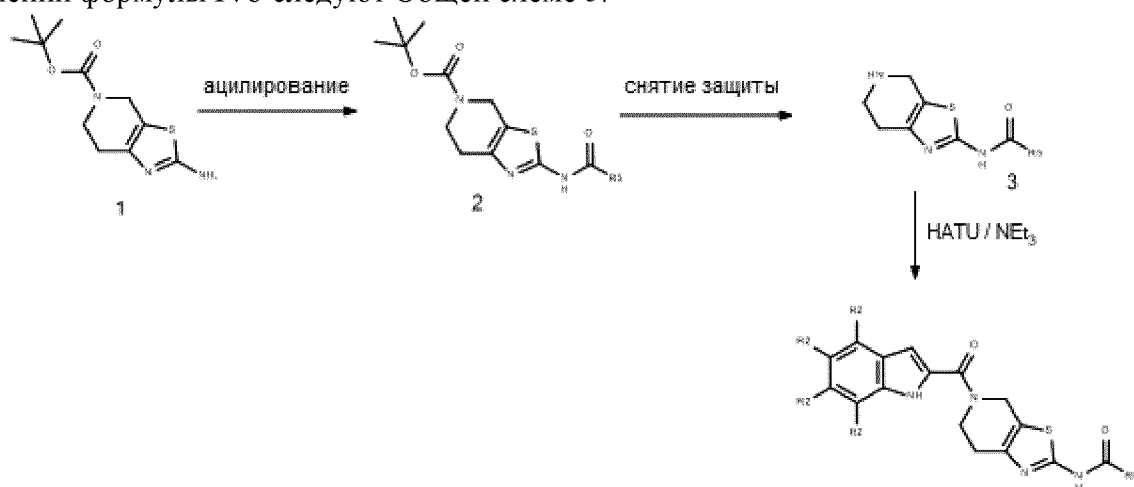
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, для синтеза соединений формулы III и формулы IVa следуют Общей схеме 4.



Общая схема 4: Синтез соединений формулы III и IVa

Соединение 1, представленное на Общей схеме 4, преобразуют до тиамида 2 согласно способам, известным из литературы (US2013123230) например, с бензоилизотиоцианатом. На стадии 2 путем снятия защиты с тиамида (US2013123230), изображенного как без ограничения Bz, получают тиаамид 3. На стадии 3 соединение 3 циклизуют до аминотиазола 4 (WO201231024) в щелочных условиях. На стадии 4 путем снятия азотзащитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной без ограничения как Boc, например, с HCl, получают амин 5. На стадии 4 в результате амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединения формулы III и формулы IVa.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, для синтеза соединений формулы IVb следуют Общей схеме 5.

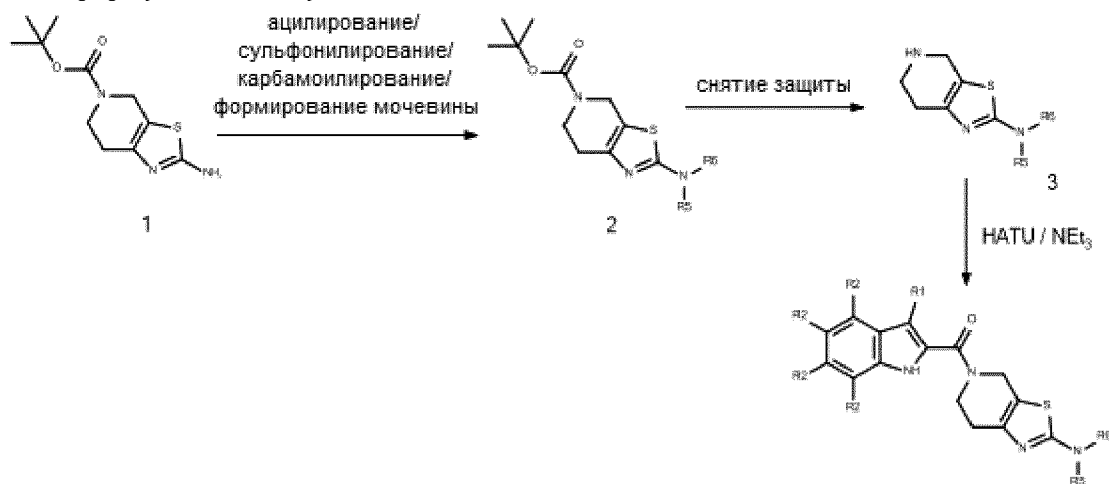


Общая схема 5: Синтез соединений формулы IVb

На стадии 1 согласно способам, известным из литературы, соединения общей

структуры 1, описанные на Общей схеме 5, ацилируют (P.N. Collier et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 5684-5688). На стадии 2 путем снятия азотзащитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной без ограничения как Boc, например, с HCl, получают амин 3. На стадии 3 в результате амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединения формулы IVb.

Согласно другому варианту осуществления, для альтернативного синтеза соединений формулы III следуют Общей схеме 6.



Общая схема 6: Синтез соединений формулы III

На стадии 1 согласно способам, известным из литературы, соединения общей структуры 1, описанные на Общей схеме 6, ацилируют (P.N. Collier et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 5684-5688), сульфонилируют (J. Inoue et al., Bioorg. Med. Chem., 2000, 8, 2167-2173), карбамоилируют (C.R. Moyes et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 1437-1453) или преобразуют до мочевины (EP2327704) с получением соединений общей структуры 2. На стадии 2 путем снятия азотзащитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной без ограничения как Boc, например, с HCl, получают амин 3. На стадии 3 в результате амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединения формулы III.

Согласно другому варианту осуществления, для альтернативного синтеза соединений формулы IVb следуют Общей схеме 7.

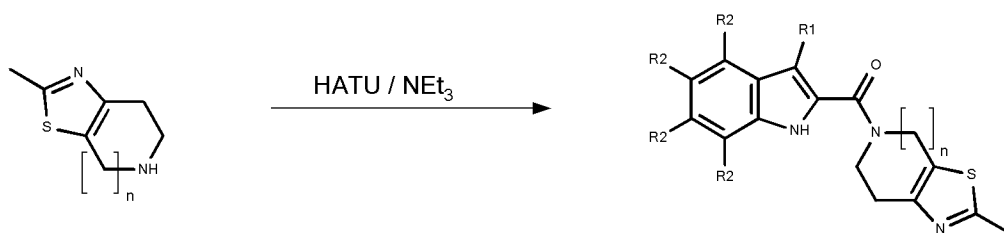


Общая схема 7: Синтез соединений формулы IVb

Согласно способам, известным из литературы, соединения, описанные на Общей

схеме 7, ацилируют (P.N. Collier et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 5684-5688) с получением соединений формулы IVb.

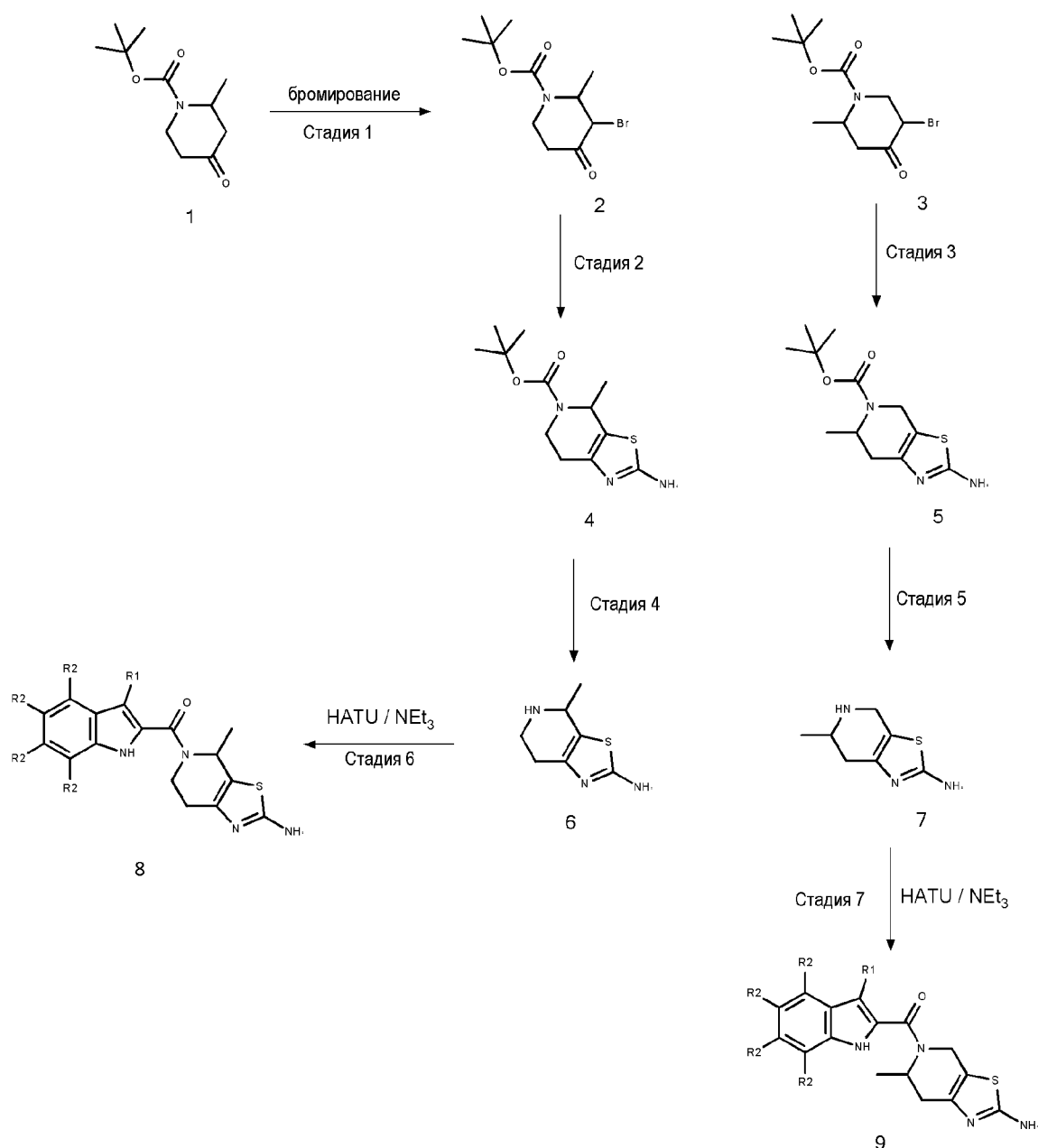
Согласно другому варианту осуществления, для синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением следуют Общей схеме 8.



Общая схема 8: Синтез соединений согласно настоящему изобретению

В результате амидного сочетания с аминами представленной структуры согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединение общей представленной структуры.

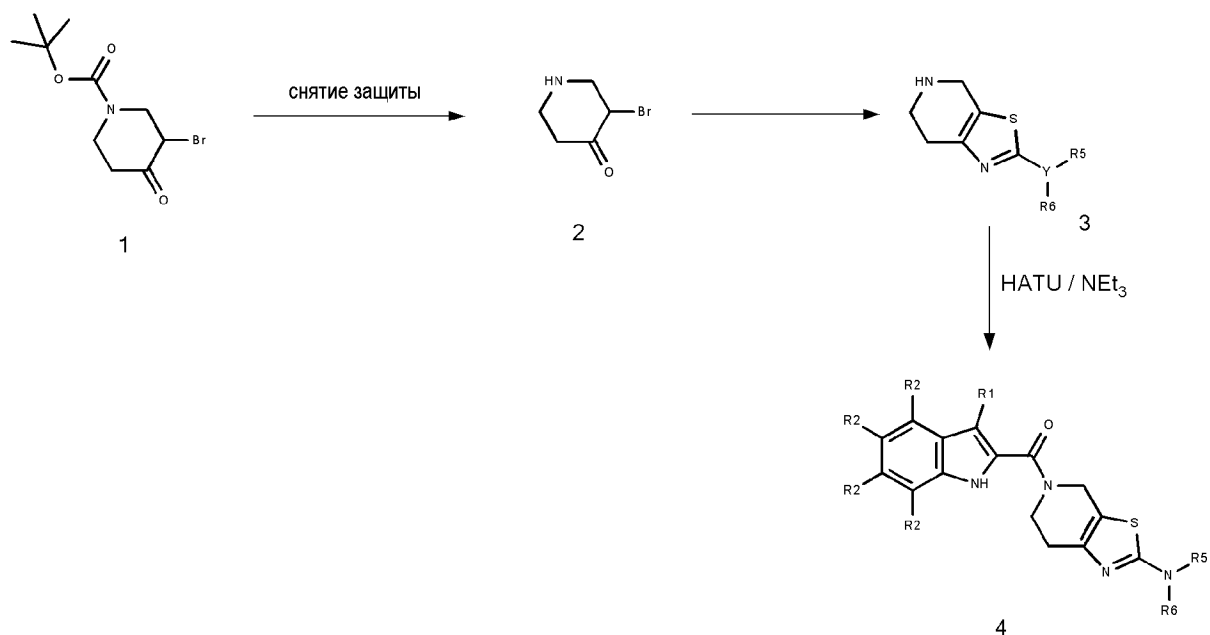
Согласно другому варианту осуществления, для синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением следуют Общей схеме 9.



Общая схема 9: Синтез соединений согласно настоящему изобретению

Кетон 1, представленный на Общей схеме 9, бромруют с получением изомерных α -бромкетонов 2 и 3 (Provins et al., ChemMedChem 2012, 7(12) pp. 2087-2092). На стадиях 2 и 3 указанные соединения преобразуют до аминотиазолов 4 и 5, соответственно (X. Cao et al., J. Med. Chem., 2014, 57, 3687-3706). На стадиях 4 и 5 путем снятия азотзащитных групп (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенных без ограничения как Вос, например, с HCl, получают амины 6 и 7. В результате амидного сочетания на стадиях 6 и 7 согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединение общей структуры 8 и соединение общей структуры 9.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, для синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением следуют Общей схеме 10.



Общая схема 10: Синтез соединений согласно настоящему изобретению

На стадии 1 путем снятия с α -бромкетона 1, представленного на Общей схеме 10, азотзащитной группы (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной без ограничения как Boc, например, с HBr, получают амин 2. На стадии 2 соединение 2 циклизуют до аминотиазола 3 (WO201231024) в щелочных условиях. На стадии 3 в результате амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получают соединения общей структуры 4.

Требуемые замещенные индол-2-карбоновые кислоты могут быть получены целым рядом путей, причем основные применяемые пути отражены на Схемах 11-14. Для химика-специалиста в данной области техники будет очевидно, что существуют другие методологии, которыми также достигают получения указанных промежуточных соединений.

Замещенные индол-2-карбоновые кислоты могут быть получены в реакции Хеметсбергера-Книттеля (Organic Letters, 2011, 13(8) pp. 2012-2014 и Monatshefte für Chemie, 103(1), pp. 194-204), представленной на Схеме 11.

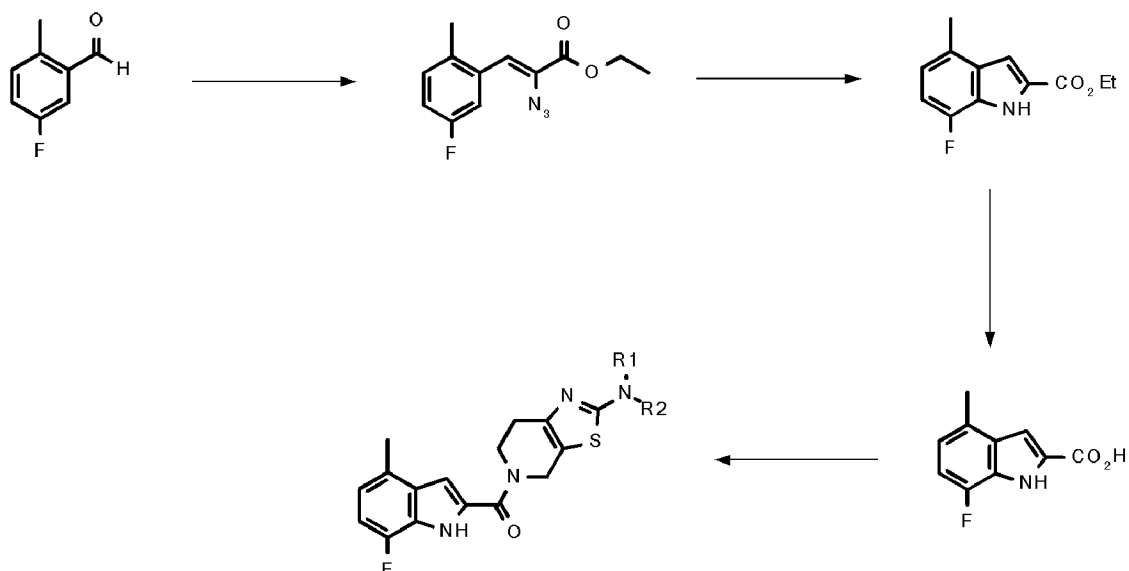


Схема 11: Индолы из винилазидов

Замещенные индолы также могут быть получены с использованием способа по Фишеру (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 17 (1), pp. 559-568), представленного на Схеме 12.

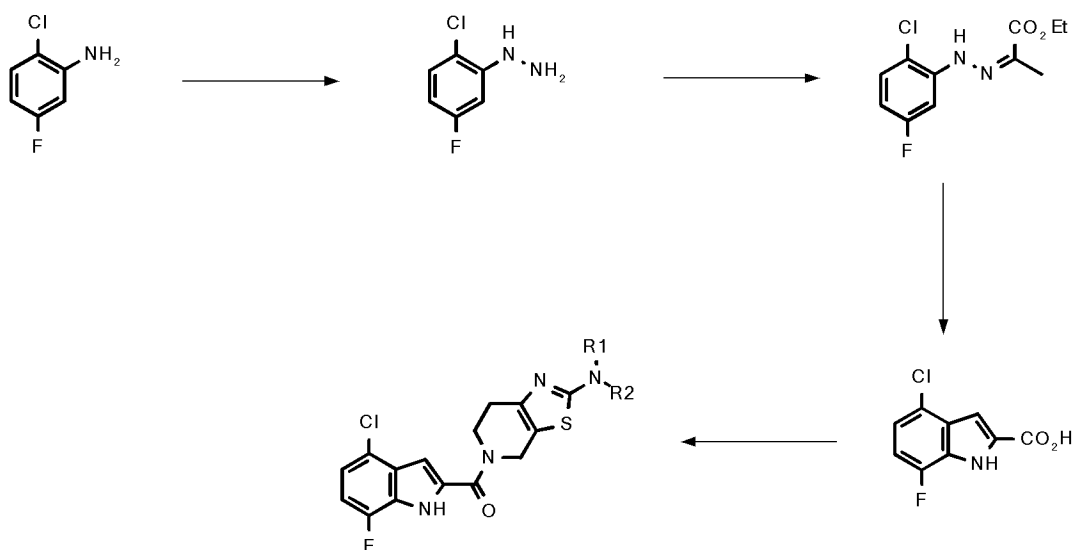


Схема 12: Синтез индолов по Фишеру

Дополнительным способом получения замещенных индолов является катализируемая палладием реакция аннелирования с алкинами (Journal of the American Chemical Society, 1991, pp. 6690-6692), представленная на Схеме 13.

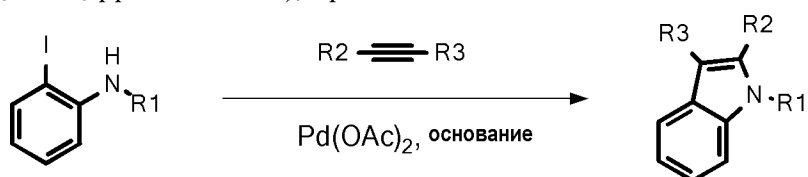


Схема 13: Получение индолов путем аннелирования с алкинами

В дополнение, индолы могут быть получены из других функционализированных

подходящим образом (галогенированных) индолов (например, путем катализируемых палладием реакций кросс-сочетания или нуклеофильного замещения), проиллюстрированных на Схеме 14.

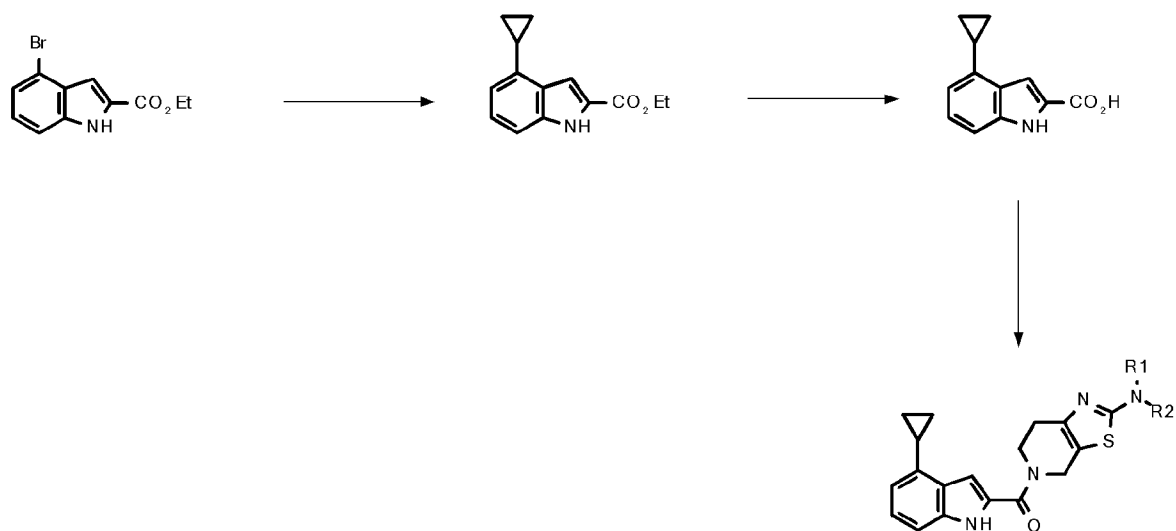
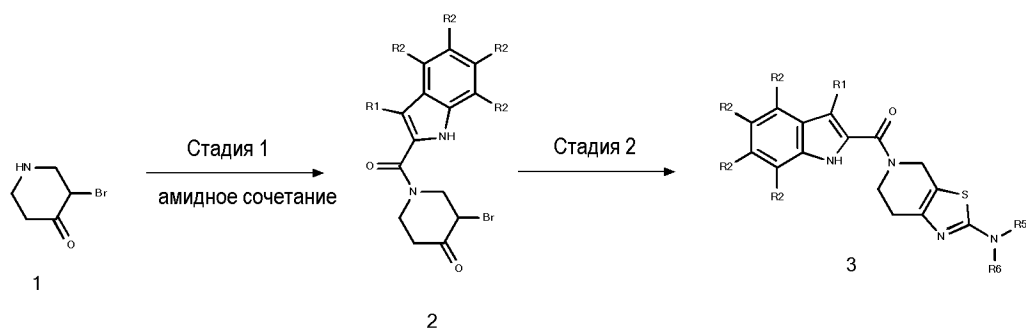


Схема 14: Катализируемая палладием функционализация галогенированных индолов

Химикам-специалистам в данной области техники следует понимать, что другие способы доступны для синтеза функционализированных подходящим образом индол-2-карбоновых кислот и их активированных сложных эфиров.

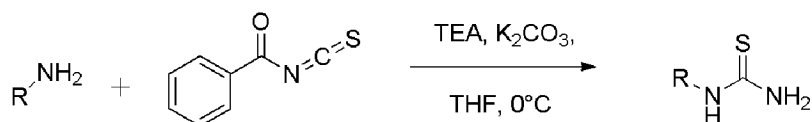
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, для синтеза соединений в соответствии с настоящим изобретением следуют Общей схеме 15.



Общая схема 15: Синтез соединений согласно настоящему изобретению

На стадии 1 путем амидного сочетания согласно способам, известным из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с хлорангидридом, получают соединения общей структуры 2. На стадии 2 соединение 2 циклизуют с тиомочевинной в щелочных условиях (WO201231024) с получением соединений общей структуры 3.

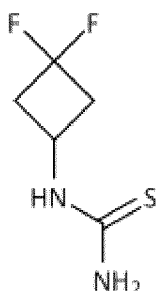
Общая методика - Синтез тиомочевин



Триэтиламин (7,66 ммоль, 1,1 экв.) добавляли к раствору соответствующего амина гидрохлорида (6,97 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере аргона в безводном THF (10 мл) при 0°C (баня со льдом). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем добавляли бензоилизотиоцианат (7,66 ммоль, 1,1 экв.). После удаления бани со льдом, реакционную смесь оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции, раствор концентрировали в условиях пониженного давления, и ресуспендировали остаток в смеси воды (5 мл) и метанола (5 мл). К полученной суспензии добавляли карбонат калия (15,33 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при к.т. и концентрировали в условиях пониженного давления (соупаривание с этилацетатом). Полученное твердое вещество ресуспендировали в 1:1 DCM/MeOH (150 мл) и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления с получением неочищенной тиомочевина, которую затем очищали методом RP-HPLC.

Следующие тиомочевина получали, как описано выше.

1-(3,3-Дифторциклобутил)тиомочевина

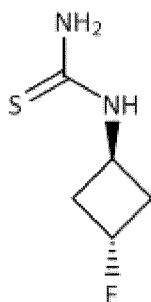


Выход 725,0 мг (62,6%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.) 2,48 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 6,93 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,97 (м, 1H).

LCMS(ESI): [M+H]⁺ m/z: расч. 167,0; обнаруж. 167,2; Rt=0,72 мин.

1-((1r,3r)-3-Фторциклобутил)тиомочевина

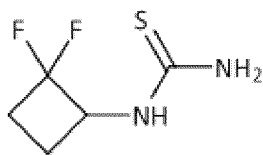


Выход 120,7 мг (16,8%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,28 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 5,16 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 8,03 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 149,0; обнаруж. 149,0; $R_t=0,49$ мин.

1-(2,2-Дифторциклобутил)тиомочевина

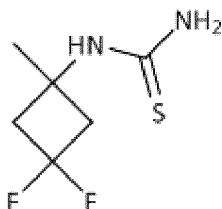


Выход 50,4 мг (41,4%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,56 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,30 (м, 2H), 5,18 (м, 1H), 7,23 (м, 2H), 8,02 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 167,0; обнаруж. 166,9; $R_t=0,71$ мин.

1-(3,3-Дифтор-1-метилциклобутил)тиомочевина

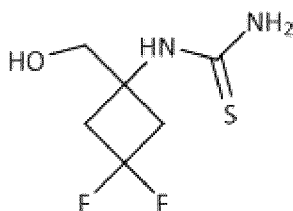


Выход 415,0 мг (72%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,59 (с, 3H), 2,63 (м, 2H), 2,90 (кв, 2H), 6,78 (м, 2H), 7,93 (с, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 181,0; обнаруж. 181,2; $R_t=0,87$ мин.

1-(3,3-Дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)тиомочевина

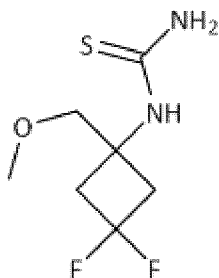


Выход 184,0 мг (36,2%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,75 (м, 4H), 3,68 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 7,91 (с, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 197,0; обнаруж. 197,2; $R_t=0,79$ мин.

1-(3,3-Дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил)тиомочевина

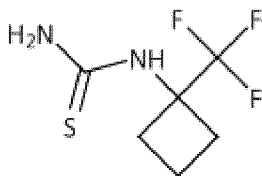


Выход 325,0 мг (38,7%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,78 (м, 4H), 3,34 (м, 3H), 3,75 (м, 2H), 6,90 (м, 2H), 7,95 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 211,0; обнаруж. 211,0; $R_t=0,90$ мин.

1-(1-(Трифторметил)циклобутил)тиомочевина

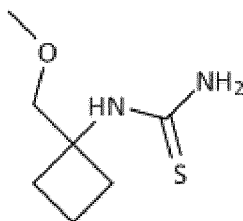


Выход 94,0 мг (83,2%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,89 (м, 2H), 2,44 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 8,19 (м, 3H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 199,0; обнаруж. 199,0; $R_t=0,69$ мин.

1-(1-(Метоксиметил)циклобутил)тиомочевина

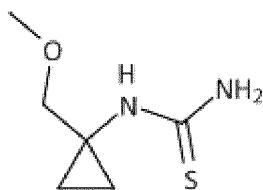


Выход 515,0 мг (44,8%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,79 (м, 2H), 2,16 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 3,77 (м, 2H), 6,59 (м, 2H), 7,55 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 175,0; обнаруж. 175,2; $R_t=0,79$ мин.

1-(1-(Метоксиметил)циклопропил)тиомочевина

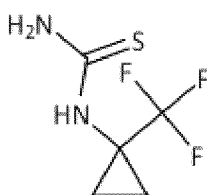


Выход 1,11 г (94,9%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 0,79 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,31 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,86 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 161,1; обнаруж. 161,1; $R_t=0,62$ мин.

1-(1-(Трифторметил)циклопропил)тиомочевина

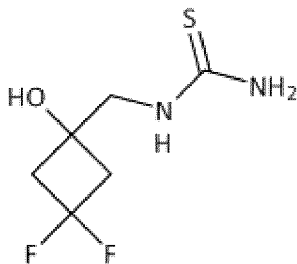


Выход 405,0 мг (35,5%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,11 (м, 2H), 1,26 (м, 2H), 7,13 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 8,39 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 185,0; обнаруж. 185,2; $R_t=0,63$ мин.

1-((3,3-Дифтор-1-гидроксициклобутил)метил)тиомочевина

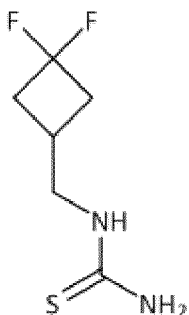


Выход 35,7%.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,42 (м, 2H), 2,74 (м, 2H), 3,60 (м, 2H), 7,26 (м, 2H), 7,76 (м, 2H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 197,0; обнаруж. 197,0; $R_t=0,69$ мин.

1-((3,3-Дифторциклобутил)метил)тиомочевина

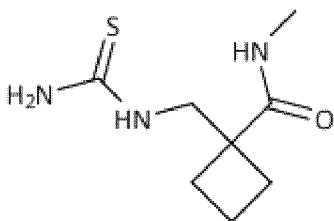


Выход 169,1 мг (24,7%).

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl $_3$) δ (м.д.) 2,29 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 3,56 (м, 2H), 5,80 (м, 2H), 6,26 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 181,0; обнаруж. 181,0; $R_t=0,81$ мин.

N-Метил-1-(тиоуреидометил)циклобутанкарбоксамид

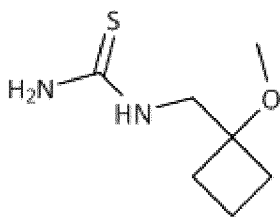


Выход 79,2 мг (17,6%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,70 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 3,75 (м, 2H), 7,09 (м, 2H), 7,29 (м, 1H), 7,67 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 202,1; обнаруж. 202,2; $R_t=0,68$ мин.

1-((1-Метоксициклобутил)метил)тиомочевина

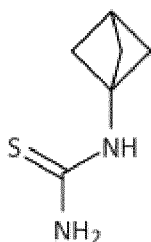


Выход 97,0 мг (64,1%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,56 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 2,02 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,66 (д, 2H), 7,05 (м, 2H), 7,39 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 175,1; обнаруж. 175,2; $R_t=0,87$ мин.

1-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)тиомочевина

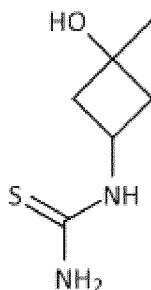


Выход 192,5 мг, (40,4%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,05 (с, 6H), 2,38 (м, 1H), 6,76 (м, 2H), 8,25 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 143,0; обнаруж. 143,0; $R_t=0,77$ мин.

1-((1s,3s)-3-гидрокси-3-метилциклобутил)тиомочевина

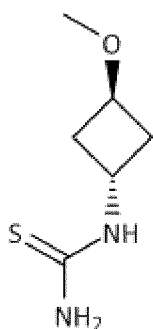


Выход 190,0 мг (32,6%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 1,89 (м, 4H), 2,27 (м, 3H), 4,04 (м, 1H), 4,92 (м, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,80 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 161,0; обнаруж. 161,1; $R_t=0,49$ мин.

1-((1r,3r)-3-Метоксициклобутил)тиомочевина

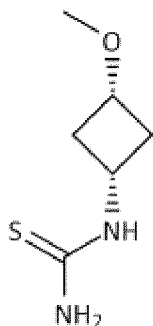


Выход 57,8 мг (49,8%).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,18 (м, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,89 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,92 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 161,0; обнаруж. 161,2; $R_t=0,62$ мин.

1-((1s,3s)-3-Метоксициклобутил)тиомочевина

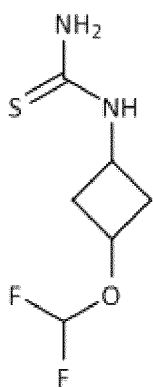


Выход 57,8 мг (49,8%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,58 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,54 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,90 (м, 1H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 161,0; обнаруж. 161,0; $R_t=0,68$ мин.

1-(3-(Диформетокси)циклобутил)тиомочевина

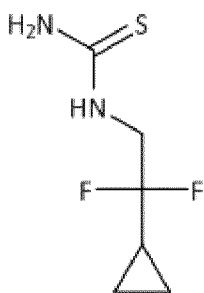


Выход 121,0 мг (14,4%).

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ (м.д.) 2,06 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,68 (м, 2H), 4,32 (м, 2H), 6,61 (м, 1H), 7,96 (м, 2H).

LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 197,0; обнаруж. 197,0; $R_t=0,81$ мин.

1-(2-Циклопропил-2,2-дифторэтил)тиомочевина

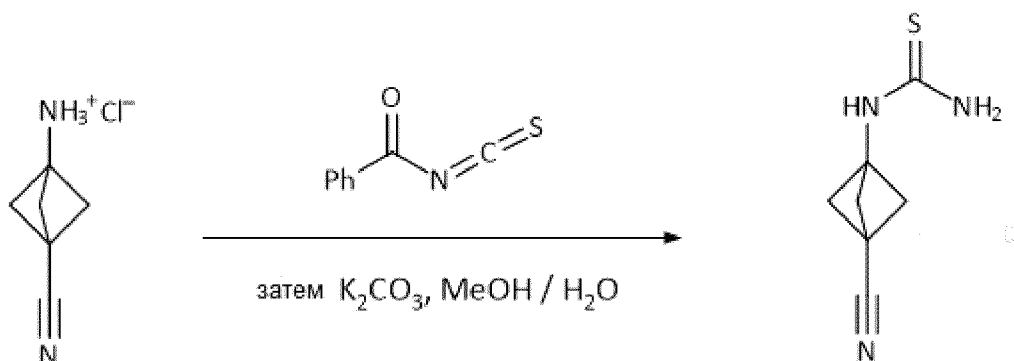


Выход 110,0 мг (20,5%).

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.) 0,64 (м, 4H), 1,27 (м, 1H), 4,04 (м, 2H), 6,16 (м, 2H), 6,83 (м, 1H).

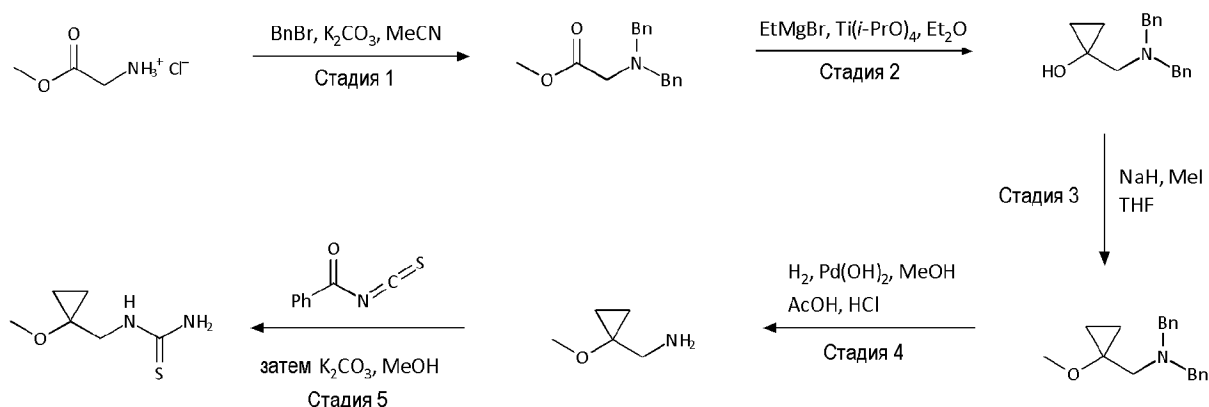
LCMS(ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: расч. 181,0; обнаруж. 181,0; Rt =0,90 мин.

Синтез {3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил}тиомочевины



К суспензии 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрила гидрохлорида (100,0 мг, 692 мкмоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (77,2 мг, 763 мкмоль) и бензоилизотиоцианат (125 мг, 763 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, остаток растворяли в $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (5 мл/1 мл), и добавляли карбонат калия (240 мг, 1,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч, затем концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в 4:1 DCM/MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом HPLC с получением 3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-илтиомочевины (39,1 мг, 233,81 мкмоль, выход 33,7%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез [(1-метоксициклопропил)метил]тиомочевины



Стадия 1: К перемешанной суспензии метил-2-аминоацетата гидрохлорида (20,0 г, 159 ммоль) в безводном ацетонитриле (350 мл) добавляли карбонат калия (55,0 г, 398 ммоль). К перемешанной смеси по каплям добавляли (бромметил)бензол (54,5 г, 319 ммоль, 38 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением метил-2-(добензиламино)ацетата (41,2 г, 153 ммоль, выход 95,9%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: К раствору метил-2-(добензиламино)ацетата (20,0 г, 74,3 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (250 мл) под струей аргона по каплям добавляли раствор тетраизопропоксида титана (5,28 г, 18,6 ммоль, 5,5 мл) в диэтиловом эфире (50 мл). При 15-20°C в атмосфере Ar по каплям добавляли этилмагнийбромид в диэтиловом эфире (1М раствор, свежеприготовленный из бромэтана (24,3 г, 222 ммоль, 16,6 мл) и магний (5,69 г, 234 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям нас. водн. раствора NH_4Cl (300 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и фильтровали. Органическую фазу разделяли и экстрагировали водную фазу МТВЕ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-[(добензиламино)метил]циклопропан-1-ола (17,5 г, чистота 50,0%, 32,73 ммоль, выход 44%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без очистки.

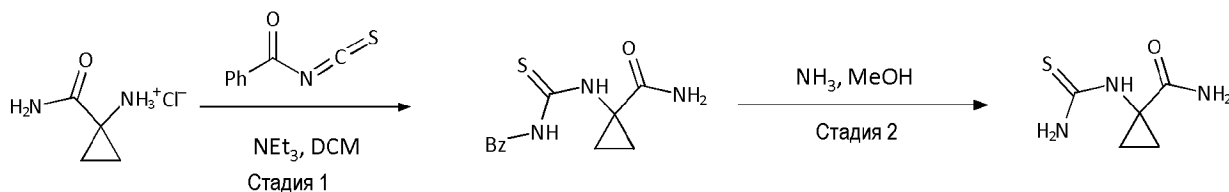
Стадия 3: К перемешанному раствору 1-[(добензиламино)метил]циклопропан-1-ола (13,5 г, 50,5 ммоль) в безводном THF (200 мл) при 0°C в атмосфере Ar порциями добавляли гидрид натрия (3,03 г, 126 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем при 0°C по каплям добавляли йодметан (10,8 г, 75,7 ммоль, 4,71 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и осторожно вливали в солевой раствор (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл), объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле со смесью гексан-МТВЕ (40:1) в качестве элюента с получением дбензил[(1-метоксициклопропил)метил]амин (2,0 г, 7,11 ммоль, выход 14,1%) в виде желтого масла.

Стадия 4: К перемешанному раствору дбензил[(1-метоксициклопропил)метил]амин (2,0 г, 7,11 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли уксусную кислоту (426 мг, 7,11 ммоль, 410 мкл) и дигидроксид палладия на угле (20%) (200 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, к фильтрату добавляли HCl (4М раствор в диоксане, 1,8 мл), и концентрировали смесь. Остаток растирали с МТВЕ, собирали путем фильтрования и сушили с получением (1-метоксициклопропил)метанамина гидрохлорида (850 мг, 6,18 ммоль, выход 86,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: К перемешанной суспензии (1-метоксициклопропил)метанамина гидрохлорида (853 мг, 6,2 ммоль) в безводном DCM (20 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (690 мг, 6,82 ммоль, 950 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин, охлаждали до 0°C, и по каплям добавляли бензоилизотиоцианат (1,11 г, 6,82 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и остаток обрабатывали водой; сформировавшийся осадок фильтровали и суспендировали в смеси MeOH-вода (10 мл/10 мл). Добавляли карбонат калия (1,97 г, 14,3 ммоль), и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток растворяли в MeOH (20 мл), сформировавшийся осадок отфильтровывали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом HPLC с получением [(1-метоксициклопропил)метил]тиомочевина (399 мг, 2,49 ммоль, выход 40,2%) в виде белого твердого вещества.

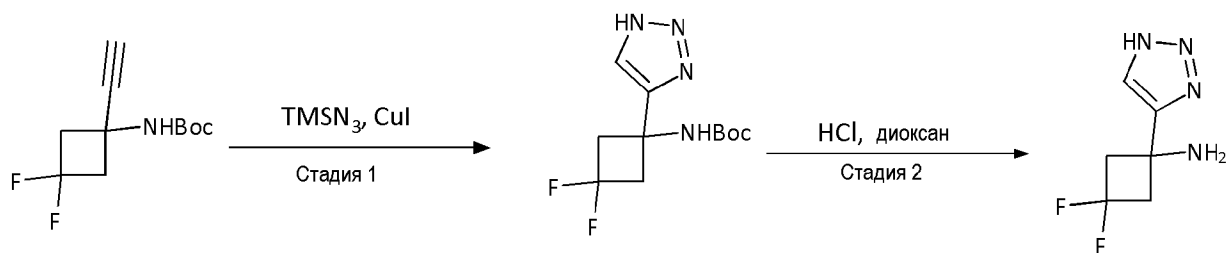
Синтез 1-(карбамотиоиламино)циклопропан-1-карбоксамида



Стадия 1: К перемешанной суспензии 1-аминоциклопропан-1-карбоксамида гидрохлорида (740 мг, 5,42 ммоль) в безводном DCM (15 мл) добавляли триэтиламин (603 мг, 5,96 ммоль, 830 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т., а затем охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор бензоилизотиоцианата (972 мг, 5,96 ммоль) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и концентрировали. Остаток растирали с водой, собирали путем фильтрования и сушили в условиях вакуума с получением 1-[(фенилформаидо)метантиоил]аминоциклопропан-1-карбоксамида (1,38 г, 5,24 ммоль, выход 96,7%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: К суспензии 1-[(фенилформаидо)метантиоил]аминоциклопропан-1-карбоксамида (1,18 г, 4,48 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли 25% водн. аммиак (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и разбавляли безводным MeOH (10 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением 1-(карбамотиоиламино)циклопропан-1-карбоксамида (360,0 мг, 2,26 ммоль, выход 50,5%) в виде белого твердого вещества.

Синтез 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амина

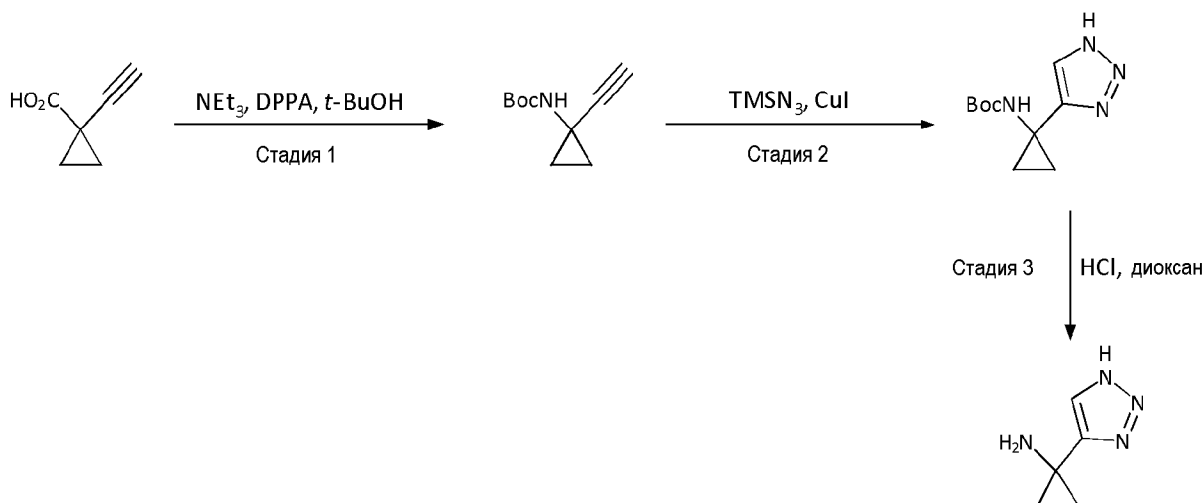


Стадия 1: В круглодонную колбу с DMF и H₂O (50 мл, 9:1) добавляли йодид меди(I) (89 мг, 467 мкмоль), *трет*-бутил-N-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамат (2,16 г, 9,34 ммоль) и азидотриметилсилан (1,61 г, 14,0 ммоль, 1,86 мл). Полученную смесь

перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли 200 мл этилацетата и фильтровали через тонкий слой силикагеля. Фильтрат промывали водой (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-[3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил]карбамата (2,11 г, 6,92 ммоль, выход 74,1%) в виде светло-зеленого твердого вещества.

Стадия 2: *трет*-Бутил-N-[3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил]карбамат (2,0 г, 7,29 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (70 мл) при к.т. и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Полученную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (70 мл), осадок фильтровали и промывали 20 мл диэтилового эфира после чего сушили в условиях вакуума с получением 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин дигидрохлорида (1,37 г, 5,54 ммоль, выход 76%) в виде светло-желтого порошка.

Синтез 1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропан-1-амин



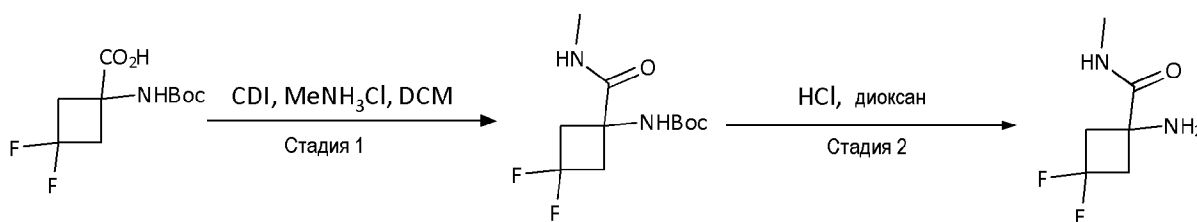
Стадия 1: 1-Этинилциклопропан-1-карбоновую кислоту (3,19 г, 29,0 ммоль) растворяли в t-BuOH (50 мл), одной порцией добавляли триэтиламин (3,81 г, 37,66 ммоль, 5,25 мл), а затем добавляли дифеноксифосфорилиазид (8,77 г, 31,9 ммоль, 6,87 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и энергично перемешивали остаток с 10% водного раствора NaOH в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагировали МТВЕ (100 мл), органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях вакуума с получением *трет*-бутил-N-(1-этинилциклопропил)карбамата (3,92 г, 21,6 ммоль, выход 74,7%) в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества.

Стадия 2: В круглодонную колбу с DMF и H₂O (50 мл, 9:1) добавляли йодид меди(I) (205,98 мг, 1,08 ммоль), *трет*-бутил-1-этинилциклопропилкарбамат (3,92 г, 21,6 ммоль) и азидотриметилсилан (3,74 г, 32,5 ммоль, 4,31 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 100°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до к.т., разбавляли

этилацетатом (200 мл) и фильтровали через слой силикагеля. Фильтрат промывали водой (3×300 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-[1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил]карбамата (3,46 г, 15,4 ммоль, выход 71,3%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 3: *трет*-Бутил-N-[1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил]карбамат (700 мг, 3,12 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (40 мл) и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропан-1-амин дигидрохлорида (500,0 мг, 2,54 ммоль, выход 81,3%) в виде коричневого твердого вещества.

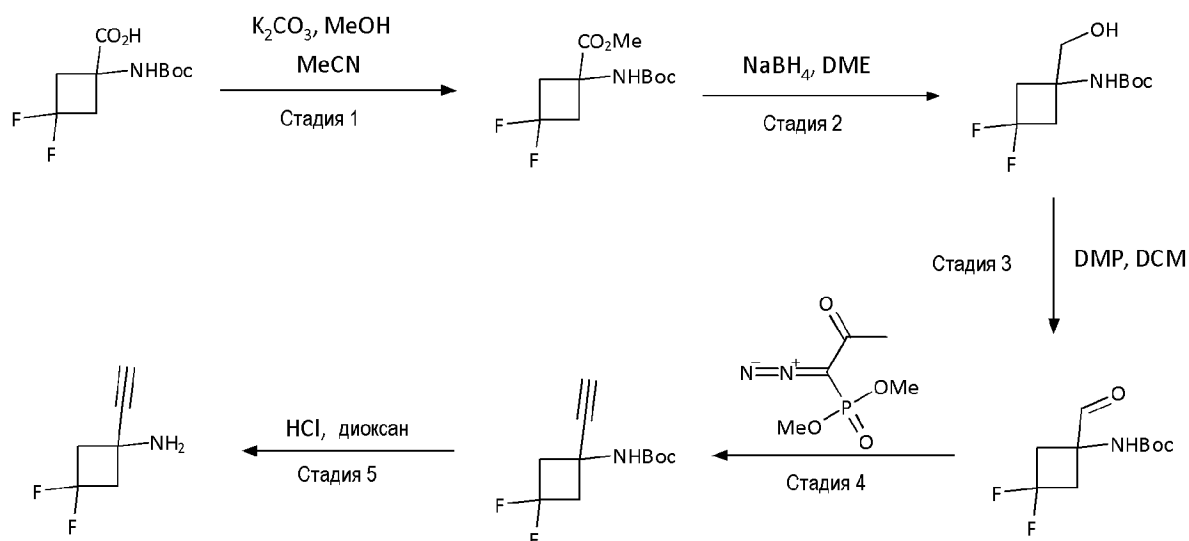
Синтез 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида



Стадия 1: К раствору 1-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,06 г, 4,2 ммоль) в 30 мл безводного DCM при к.т. добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазола (1,02 г, 6,29 ммоль). После завершения выделения газа (~30 мин) добавляли метанамина гидрохлорид (710 мг, 10,5 ммоль), и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали водой (2×30 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-[3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил]карбамата (1,08 г, 4,07 ммоль, выход 96,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: *трет*-Бутил-N-[3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил]карбамат (1,05 г, 3,97 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (20 мл) при к.т., и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида гидрохлорида (670 мг, 3,34 ммоль, выход 83,8%) в виде бесцветного твердого вещества.

Синтез 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амин



Стадия 1: К раствору 1-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (4,0 г, 16 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) при к.т. добавляли карбонат калия (3,3 г, 24 ммоль). Затем, порциями добавляли йодметан (4,52 г, 31,84 ммоль, 1,98 мл). Полученную вязкую взвесь перемешивали в течение ночи при к.т., а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в МТБЕ (100 мл) и промывали полученный раствор водой (2×100 мл), солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума с получением метил-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (3,87 г, 14,6 ммоль, выход 91,6%) в виде бесцветного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: К энергично перемешиваемому раствору метил-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (3,85 г, 14,5 ммоль) в безводном диметоксиэтаноле (90 мл) и безводном метаноле (10 мл) при 0°C порциями добавляли боргидрид натрия (1,10 г, 29,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до к.т. и перемешивали дополнительно в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь вливали в перемешиваемый насыщенный водный раствор Na_2CO_3 и экстрагировали МТБЕ (150 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (100 мл) и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-[3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил]карбамата (3,42 г, 14,42 ммоль, выход 99,3%) в виде белого твердого вещества.

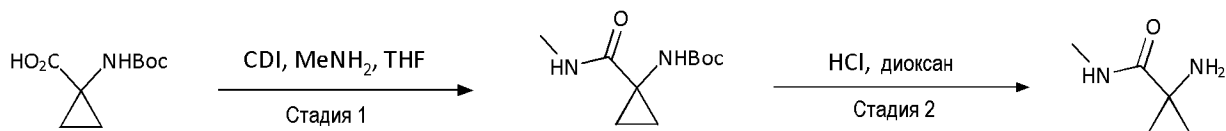
Стадия 3: К раствору 1-(*бос*-амино)-3,3-дифторциклобутан-1-метанола (3,42 г, 14,4 ммоль) в DCM (100 мл) несколькими порциями добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он (7,34 г, 17,3 ммоль), (поддерживая температуру ниже 30°C при охлаждении на водяной бане). Смесь вливали в перемешанный водный раствор Na_2CO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, и перемешивали до тех пор, пока органическая фаза не становилась прозрачной (~15 мин). Слои разделяли, и экстрагировали водный слой DCM (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над

Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-(3,3-дифтор-1-формилциклобутил)карбамата (3,16 г, 12,8 ммоль, выход 88,5%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору *трет*-бутил-N-(3,3-дифтор-1-формилциклобутил)карбамата (3,14 г, 13,4 ммоль) в безводном метаноле (50 мл) добавляли карбонат калия (3,69 г, 26,7 ммоль), а затем по каплям добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (3,59 г, 18,7 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при к.т. смесь фильтровали, и концентрировали фильтрат в условиях пониженного давления. Остаток обрабатывали водой (30 мл), и экстрагировали полученную смесь МТВЕ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамата (3,05 г, 90,0% чистота, 11,9 ммоль, выход 88,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: *трет*-Бутил-N-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамат (730 мг, 3,16 ммоль) растворяли в диэтиловом эфире (10 мл), и добавляли 4М раствор HCl в диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, а затем разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл). Осадок собирали путем фильтрования и промывали диэтиловым эфиром (10 мл), а затем сушили в условиях вакуума с получением 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амин гидрохлорида (380 мг, 2,27 ммоль, выход 71,8%) в виде белого порошка, содержащего ~1,5% NH_4Cl по массе.

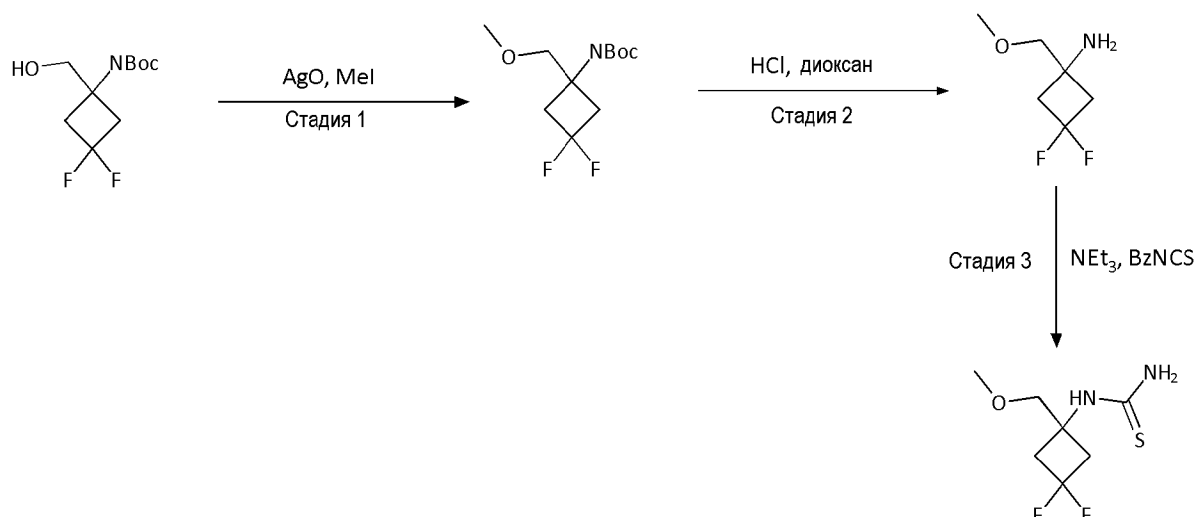
Синтез 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамида



Стадия 1: К раствору 1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-циклопропанкарбоновой кислоты (2,0 г, 9,94 ммоль) в 10 мл безводного THF при к.т. добавляли 1-(1H-имидазол-1-карбонил)-1H-имидазол (2,42 г, 14,9 ммоль). После завершения выделения газа (~20 мин), по каплям добавляли раствор метанамина (50 мл, 20% раствор в метаноле). Полученный раствор перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали в условиях вакуума, и распределяли остаток между DCM (30 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу разделяли, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-[1-(метилкарбамоил)циклопропил]карбамата (1,9 г, 8,89 ммоль, выход 89,4%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: *трет*-Бутил-N-[1-(метилкарбамоил)циклопропил]-карбамат (1,9 г, 8,89 ммоль) растворяли в 25 мл 4М HCl в диоксане, и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамида гидрохлорида (1,29 г, 8,58 ммоль, выход 96,4%) в виде белого твердого вещества.

Синтез [3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]тиомочевины

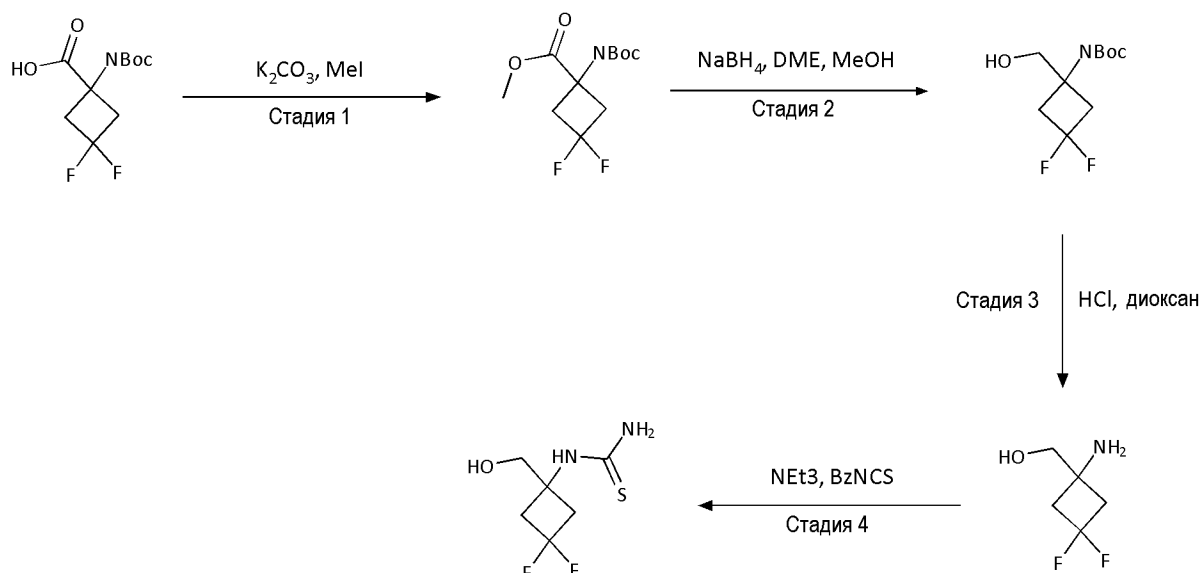


Стадия 1: К раствору *трет*-бутил-N-[3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил]карбамата (940 мг, 3,96 ммоль) и йодметана (7,88 г, 55,49 ммоль, 3,45 мл) в DCM (100 мл) добавляли оксид серебра (6,43 г, 27,75 ммоль). Реакционную колбу накрывали алюминиевой фольгой (защита от света), и перемешивали смесь при к.т. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 суток, а затем фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением *трет*-бутил-N-[3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]карбамата (1,01 г, 95,0% чистота, 3,82 ммоль, выход 96,3%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Стадия 2: *трет*-Бутил-N-[3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]карбамат (1,0 г, 3,98 ммоль) растворяли в HCl (30 мл, 4М в диоксане). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутан-1-амин гидрохлорида (745,0 мг, 3,97 ммоль, выход 99,7%) в виде белого порошка.

Стадия 3: К охлажденному (баня со льдом) раствору 3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутан-1-амин гидрохлорида (750,0 мг, 4,0 ммоль) в безводном THF (30 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (444 мг, 4,4 ммоль, 610 мкл), а затем бензоилизотиоцианат (718 мг, 4,4 ммоль, 590 мкл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали в 1:2 вода/MeOH (30 мл), и добавляли карбонат калия (1,22 г, 8,79 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали в условиях пониженного давления и соупаривали с этилацетатом. Полученное твердое вещество суспендировали в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0~30%) с получением [3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]тиомочевины (325 мг, 1,55 ммоль, выход 38,7%) в виде вязкой желтой жидкости.

Синтез [3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил]тиомочевины



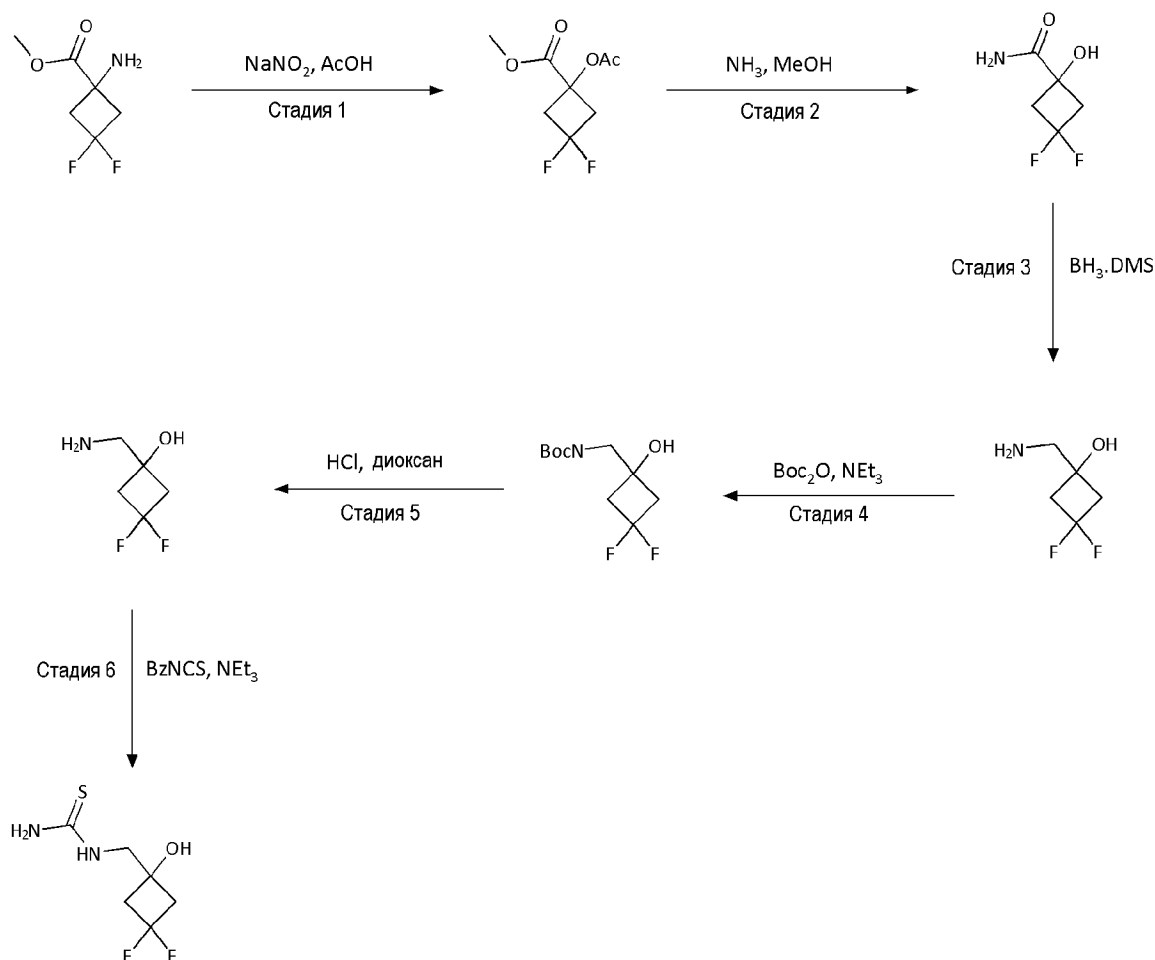
Стадия 1: К раствору 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (6,72 г, 26,75 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли карбонат калия (5,55 г, 40,12 ммоль), а затем порциями добавляли йодметан (7,59 г, 53,5 ммоль, 3,33 мл). Полученную вязкую взвесь перемешивали в течение ночи при к.т., и отслеживали развитие реакции методом 1H -ЯМР. После завершения реакции, смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток распределяли между МТБЕ (150 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу промывали водой (2×50 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением метил-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (6,75 г, 25,45 ммоль, выход 95,1%) в виде бесцветного твердого вещества. Полученное вещество использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: К охлажденному (0°C) энергично перемешиваемому раствору метил-1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (6,73 г, 25,37 ммоль) в безводном диметоксиэтана (45 мл) и безводном метаноле (5 мл) порциями добавляли боргидрид натрия (1,92 г, 50,74 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение ночи. Смесь вливали в перемешиваемый насыщенный водный раствор Na_2CO_3 и экстрагировали МТБЕ (150 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл) и солевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением трет-бутил-N-[3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил]карбамата (5,65 г, 23,82 ммоль, выход 93,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: трет-Бутил-N-[3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил]карбамат (900 мг, 3,79 ммоль) растворяли в 25 мл 4М HCl в диоксане при к.т., и перемешивали полученную смесь в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом 1H -ЯМР), полученную смесь концентрировали в условиях пониженного давления, остаток обрабатывали 20 мл ацетонитрила и фильтровали. Осадок промывали ацетонитрилом и сушили в условиях вакуума с получением (1-амино-3,3-дифторциклобутил)метанола гидрохлорида (550,0 мг, 3,17 ммоль, выход 83,5%) в виде белого порошка.

Стадия 4: К охлажденному (баня со льдом) раствору (1-амино-3,3-дифторциклобутил)метанола гидрохлорида (450 мг, 2,59 ммоль) в безводном THF (10 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (289 мг, 2,85 ммоль, 400 мкл), а затем бензоилизотиоцианат (465 мг, 2,85 ммоль, 380 мкл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем, реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали в 1:1 вода/MeOH (20 мл), и добавляли карбонат калия (790 мг, 5,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления и соупаривали с этилацетатом. Полученный остаток суспендировали в 1:1 DCM/MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом HPLC с получением целевой [3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил]-тиомочевины (184 мг, 937 мкмоль, выход 36,2%) в виде белого твердого вещества.

Синтез [(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил]тиомочевины



Стадия 1: К раствору метил-1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата гидрохлорида (6,25 г, 31,0 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (200 мл) добавляли нитрит натрия (4,28 г, 62,0 ммоль). Смесь нагревали при 45°C в течение ночи, охлаждали, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток обрабатывали ацетилхлоридом (60 мл) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 1 ч. Смесь

концентрировали, затем суспендировали в этилацетате (100 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением метил-1-(ацетилокси)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (3,52 г, чистота 75,0%, 12,68 ммоль, выход 40,9%) в виде белого аморфного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Метил-1-(ацетилокси)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилат (3,5 г, 16,81 ммоль) растворяли в насыщенном NH_3 в MeOH (100 мл) и оставляли перемешиваться при к.т. в течение 7 суток. Раствор концентрировали в условиях пониженного давления с получением 3,3-дифтор-1-гидроксициклобутан-1-карбоксамид (3,0 г, 70% чистота согласно ^1H -ЯМР, 6,95 ммоль, выход 41,3%) в виде коричневой вязкой жидкости.

Стадия 3: К раствору 3,3-дифтор-1-гидроксициклобутан-1-карбоксамид (3,0 г, 19,85 ммоль) в безводном THF (100 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли комплекс борана и диметилсульфида (9,05 г, 119 ммоль, 11,3 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем вливали в 300 мл энергично перемешиваемого безводного метанола, и полученный раствор нагревали до температуры возгонки в течение 10 мин, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток обрабатывали 2М HCl в MeOH (50 мл), перемешивали при к.т. в течение 10 минут и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-ола гидрохлорида (3,8 г, чистота 70% согласно ^1H -ЯМР, 8,76 ммоль, выход 44,1%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4: Неочищенный 1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-ола гидрохлорид (3,8 г, 21,89 ммоль) суспендировали в DCM (100 мл). Добавляли триэтиламин (6,64 г, 65,67 ммоль), а затем добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (23,89 г, 109,44 ммоль). Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при к.т. Полученный раствор добавляли несколькими порциями к перемешиваемому раствору 2-аминоуксусной кислоты (8,22 г, 109,44 ммоль) и карбоната натрия (11,6 г, 109,44 ммоль) в воде (100 мл). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях вакуума, и распределяли остаток между MTBE (100 мл) и водой (300 мл). Органическую фазу промывали водн. Na_2CO_3 (30 мл), водн. лимонной кислотой (30 мл), водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях вакуума с получением 3,2 г коричневой жидкости, которую очищали методом колоночной хроматографии с получением *трет*-бутил-N-[(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил]карбамата (870 мг, 3,67 ммоль, выход 16,8%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Стадия 5: трет-Бутил-N-[(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил]карбамат (740,0 мг, 3,12 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (20 мл), полученную смесь перемешивали в течение ночи, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-ола гидрохлорида (620,0 мг, чистота 85,0%, 3,04 ммоль, выход 97,3%) в виде твердого остатка.

Стадия 6: К охлажденному (баня со льдом) раствору 1-(аминометил)-3,3-дифторциклобутан-1-ола гидрохлорида (620 мг, 3,57 ммоль) в безводном THF (20 мл) в

атмосфере аргона добавляли триэтиламин (397,56 мг, 3,93 ммоль, 550,0 мкл), а затем бензоилизотиоцианат (641 мг, 3,93 ммоль, 530 мкл). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали в 1:1 вода/MeOH (30 мл), и добавляли карбонат калия (1,09 г, 7,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления и соупаривали с этилацетатом. Полученное твердое вещество суспендировали в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии с получением [(3,3-дифтор-1-гидроксициклобутил)метил]тиомочевины (250 мг, 1,27 ммоль, выход 35,7%) в виде белого твердого вещества.

Последующие примеры иллюстрируют получение и свойства некоторых конкретных соединений согласно настоящему изобретению.

Используются следующие сокращения:

A - ДНК-основание аденин

ACN - ацетонитрил

Ar - аргон

BBQ - тушитель флуоресценции BlackBerry Quencher 650

BODIPY-FL - 4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бора-3а,4а-диаза-*s*-индацен-3-пропионовая кислота (флуоресцентный краситель)

Woc - *трет*-бутоксикарбонил

n-BuLi - *n*-бутиллитий

t-BuLi - *трет*-бутиллитий

Bn - бензил

Bz - бензоил

C - ДНК-основание цитозин

CC₅₀ - полумаксимальная цитотоксическая концентрация

CDI - карбонилдиимидазол

CO₂ - диоксид углерода

CuCN - цианид меди(I)

DCE - дихлорэтан

DCM - дихлорметан

перйодинан Десса-Мартина - 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3(1H)-он

DIPEA - диизопропилэтиламин

DIPE - диизопропиловый эфир

DHBV - вирус гепатита В уток

DMAP - 4-диметиламинопиридин

DME - диметоксиэтан

DMF - N, N-диметилформамид

DMP - перйодинан Десса-Мартина
 DMSO - диметилсульфоксид
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
 DPPA - дифенилфосфорилазид
 DTT - дитиотреитол
 EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация
 EDCI - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид
 Et₂O - диэтиловый эфир
 EtOAc - этилацетат
 EtOH - этанол
 FAM - 6-флуоресцеина амидит
 FL- - 5'-конец, меченый флуоресценином
 NEt₃ - триэтиламин
 ELS - испарительное светорассеяние
 г - грамм (граммы)
 G - ДНК-основание гуанин
 HBV - вирус гепатита В
 NATU - 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат
 HCl - соляная кислота
 HDI - гидродинамическая инъекция
 HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
 HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол
 HOBT - 1-гидроксибензотриазол
 HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография
 IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация
 LC640- - модификация 3'-конца флуоресцентным красителем LightCycler® Red 640
 LC/MS - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LiAlH₄ - алюмогидрид лития
 LiOH - гидроксид лития
 MeOH - метанол
 MeCN - ацетонитрил
 MgSO₄ - сульфат магния
 MTBE - метил-*трет*-бутиловый эфир
 мг - миллиграмм (миллиграммы)
 мин - минуты
 моль - моли
 ммоль - миллимоль (миллимоли)
 мл - миллилитр (миллилитры)
 MTBE - метил-*трет*-бутиловый эфир
 N₂ - азот

Na_2CO_3 - карбонат натрия
 NaHCO_3 - гидрокарбонат натрия
 Na_2SO_4 - сульфат натрия
 NdeI - рестрикционный фермент, распознающий сайты CA[^]TATG
 NEt_3 - триэтиламин
 NaH - гидрид натрия
 NaOH - гидроксид натрия
 NH_3 - аммиак
 NH_4Cl - хлорид аммония
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс
 PAGE - электрофорез в полиакриламидном геле
 PCR - полимеразная цепная реакция
 qPCR - количественный PCR
 Pd/C - палладированный уголь
 PEG 400 - полиэтиленгликоль 400
 -PH - модификация 3'-конца фосфатом
 pTSA - 4-толуолсульфоновая кислота
 Rt - время удерживания
 к.т. - комнатная температура
 нас. - насыщенный водный раствор
 SDS - додецилсульфат натрия
 SI - индекс селективности (= $\text{CC}_{50}/\text{EC}_{50}$)
 STAB - триацетоксиборгидрид натрия
 T - ДНК-основание тимин
 TBAF - фторид тетрабутиламмония
 Tg - трансгенный
 TFA - трифторуксусная кислота
 THF - тетрагидрофуран
 TLC - тонкослойная хроматография
 Tris - трис(гидроксиметил)аминометан
 WHV - вирус гепатита сурков
 XhoI - рестрикционный фермент, распознающий сайты C[^]TCGAG
 Идентификация соединений - ЯМР

Для целого ряда соединений были зарегистрированы ЯМР-спектры с использованием спектрометра Bruker DPX400, оснащенного 5 мм датчиком тройного инверсного ЯМР, эксплуатируемого при 400 МГц для протонного ЯМР и при 100 МГц для углеродного ЯМР. Дейтерированными растворителями являлись хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl_3) или d6-DMSO (дейтерированный DMSO, d6-диметилсульфоксид). Химические сдвиги приводили в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (TMS), который использовали в качестве внутреннего

стандарта.

Идентификация соединений - HPLC/MS

Для целого ряда соединений были зарегистрированы спектры LC-MS с использованием следующих аналитических способов.

Способ А

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 мкм)

Поток - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ карбоната аммония в воде (pH 9)

Элюент В - 10 мМ карбонат аммония в воде (pH 9)

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Способ В

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 мкм)

Поток - 0,8 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиная кислота в воде

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Способ С

Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 3,5 мкм)

Поток - 1 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиная кислота в воде

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=1,6 мин 98% А, t=3 мин 98% А

Способ D

Колонка - Phenomenex Gemini NX C18 (50×2,0 мм, 3,0 мкм)

Поток - 0,8 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде

Элюент В - 10 мМ бикарбонат аммония в воде pH=9,0

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Способ E

Колонка - Phenomenex Gemini NX C18 (50×2,0 мм, 3,0 мкм)

Поток - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 95% ацетонитрила+5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде

Элюент В - 10 мМ бикарбонат аммония в воде (pH 9)

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 30% А, t=7 мин 98% А, t=10 мин 98%

А

Способ F

Колонка - Waters XSelect HSS C18 (150×4,6 мм, 3,5 мкм)

Поток - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% TFA в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% TFA в воде

Линейный градиент $t=0$ мин 2% А, $t=1$ мин 2% А, $t=15$ мин 60% А, $t=20$ мин 60% А
Способ G

Колонка - картридж Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм Rapid Resolution (PN 821975-932)

Поток - 3 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиная кислота в воде

Линейный градиент $t=0$ мин 0% А, $t=1,8$ мин 100% А

Способ Н

Колонка - Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 2,5 мкм)

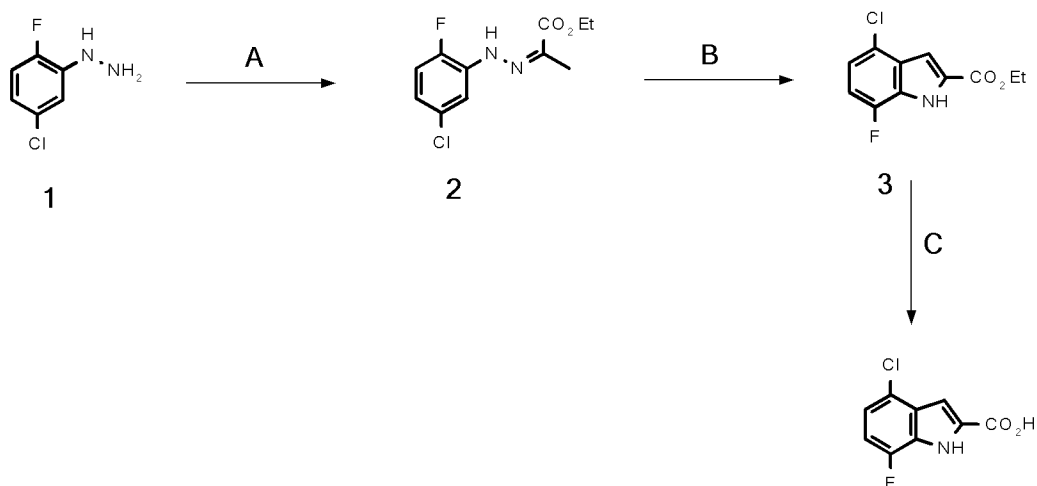
Поток - 0,6 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиная кислота в воде

Линейный градиент $t=0$ мин 5% А, $t=2,0$ мин 98% А, $t=2,7$ мин 98% А

Получение 4-хлор-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия А: Смесь гидрохлорида соединения 1 (17,0 г, 86,2 ммоль), ацетата натрия (7,10 г, 86,6 ммоль) и этилпирувата (10,0 г, 86,1 ммоль) в этаноле (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до к.т. и разбавляли водой (100 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением 20,0 г (77,3 ммоль, 90%) соединения 2 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

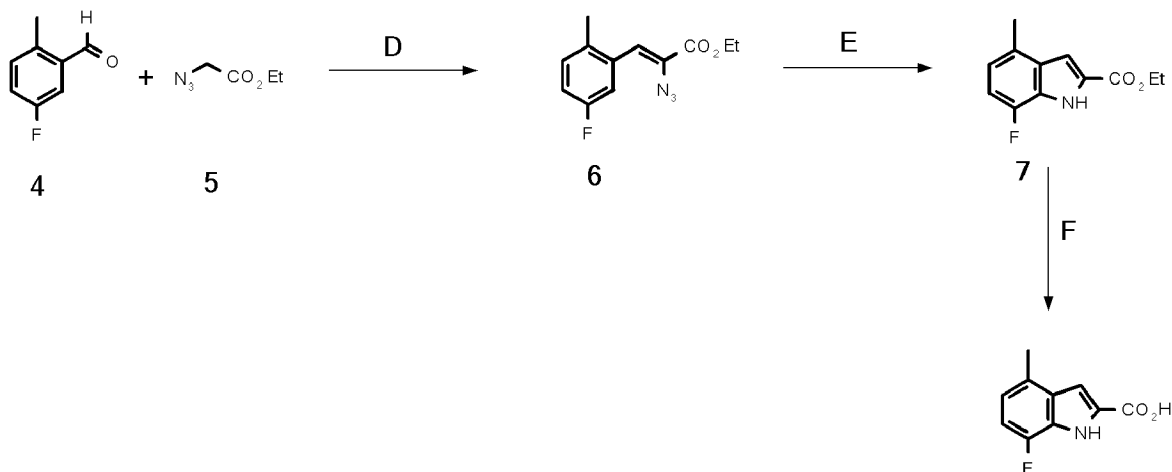
Стадия В: Смесь полученного на предыдущей стадии соединения 2 (20,0 г, 77,3 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50,0 г, 352 ммоль) в уксусной кислоте (125 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с водой (100 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 3,00 г (12,4 ммоль, 16%) соединения 3.

Стадия С: Смесь соединения 3 (3,00 г, 12,4 ммоль) и NaOH (0,500 г, 12,5 ммоль) в

этаноле (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с водой (30 мл) и отфильтровывали нерастворимое вещество. Фильтрат подкисляли добавлением концентрированной соляной кислоты (5 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (3 мл) и сушили с получением 2,41 г (11,3 ммоль, 91%) 4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,24 мин, m/z 212 $[M-H]^-$

Получение 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



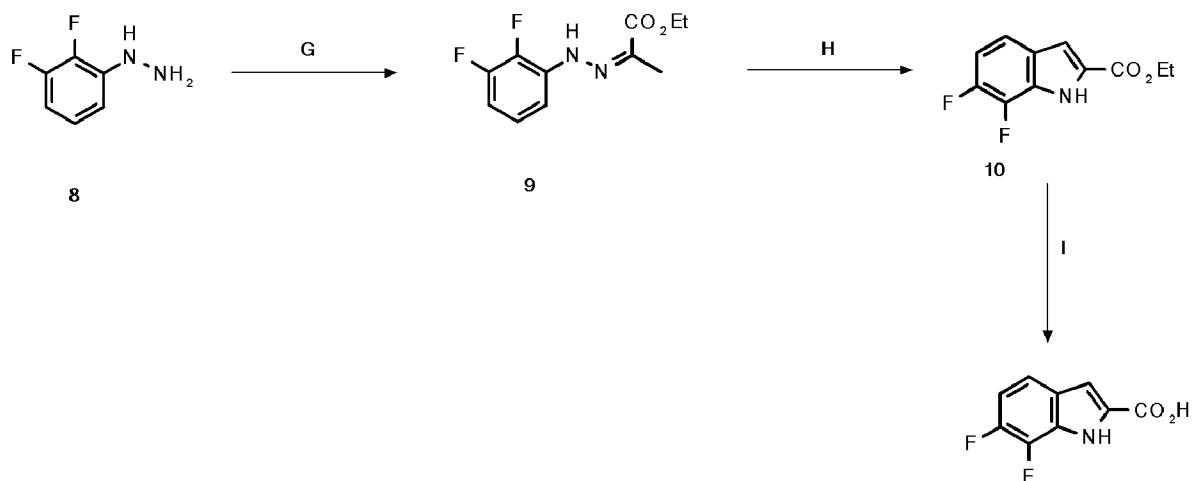
Стадия D: К раствору метоксида натрия (21,6 г, 400 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 4 (26,4 г, 183 ммоль) и соединения 5 (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением воды со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, фильтровали и промывали водой с получением 35,0 г (156 ммоль, 72%) соединения 6 в виде белого твердого вещества.

Стадия E: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 6 (35,0 г, 156 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем упаривали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,0 г (103 ммоль, 60%) соединения 7.

Стадия F: К раствору соединения 7 (21,0 г, 101 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Растворитель выпаривали, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением водной соляной кислоты. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 18,0 г (93,2 ммоль, 92%) 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,12 мин, m/z 192 $[M-H]^-$

Получение 6,7-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



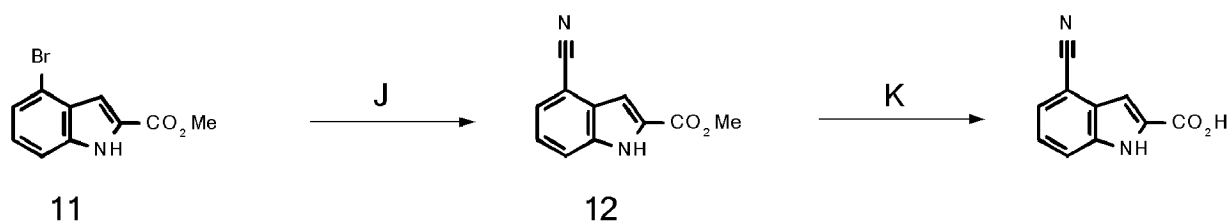
Стадия G: Смесь соединения 8 (5,00 г, 34,7 ммоль), уксусной кислоты (1 мл) и этилпирувата (5,00 г, 43,1 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждали до к.т. и разбавляли водой (20 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением 5,50 г (22,7 ммоль, 66%) соединения 9 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Стадия H: Смесь полученного на предыдущей стадии соединения 9 (5,50 г, 22,7 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10,0 г, 70,5 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с водой (30 мл) и экстрагировали МТВЕ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,460 г (2,04 ммоль, 9%) соединения 10.

Стадия I: Смесь соединения 10 (0,450 г, 2,00 ммоль) и NaOH (0,100 г, 2,50 ммоль) в этаноле (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин и упаривали в условиях пониженного давления. Остаток смешивали с водой (10 мл), и отфильтровывали нерастворимое вещество. Фильтрат подкисляли добавлением концентрированной соляной кислоты (1 мл). Выпавшее в осадок твердое вещество собирали путем фильтрования, промывали водой (3 мл) и сушили с получением 0,38 г (1,93 ммоль, 95%) 6,7-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,10 мин, m/z 196 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты



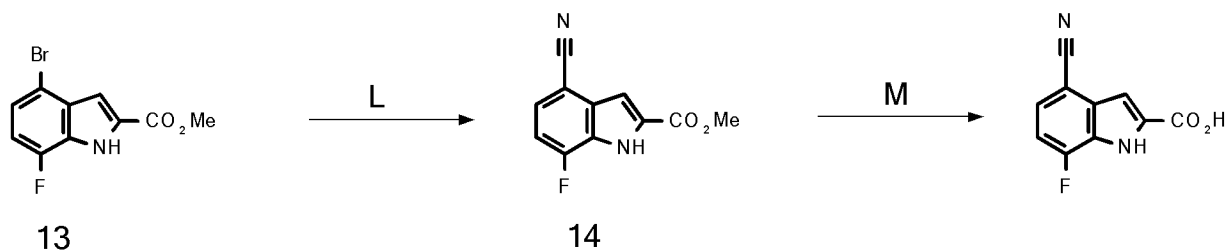
Стадия J: К перемешанному раствору соединения 11 (5,00 г, 19,7 ммоль) в DMF (50

мл) добавляли CuCN (3,00 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем, смесь охлаждали до к.т., и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали в условиях пониженного давления с получением 2,50 г (12,5 ммоль, 63%) соединения 12, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия К: К раствору соединения 12 (2,50 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,600 г, 13,0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 добавлением 10% водн. соляной кислоты, и собирали выпавшее в осадок твердое вещество путем фильтрования. Остаток промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 1,20 г (6,45 ммоль, 52%) 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (способ G) 1,00 мин, m/z 197 [M+H]⁺

Получение 4-циано-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты

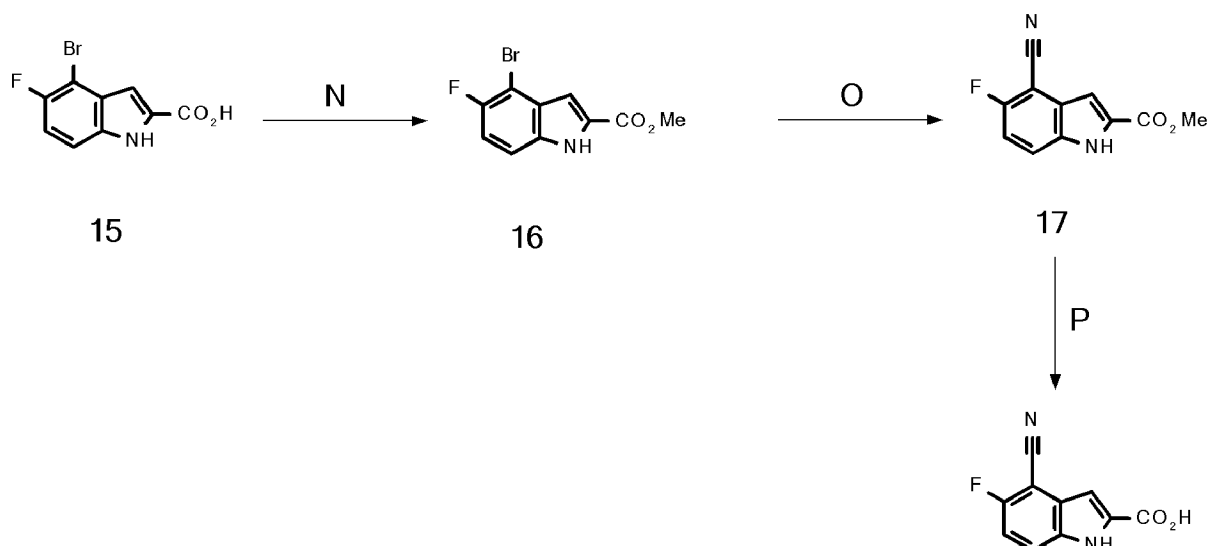


Стадия L: К перемешанному раствору соединения 13 (5,00 г, 18,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (2,80 г, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C. Затем, смесь охлаждали до к.т., и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали в условиях пониженного давления с получением 1,50 г (6,87 ммоль, 37%) соединения 14, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия М: К раствору соединения 14 (1,50 г, 6,87 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,400 г, 9,53 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток водой (40 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 добавлением 10% водн. соляной кислоты, и собирали осадок путем фильтрования. Остаток промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 0,400 г (1,95 ммоль, 28%) 4-циано-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (способ G) 1,02 мин, m/z 203 [M-H]⁻

Получение 4-циано-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



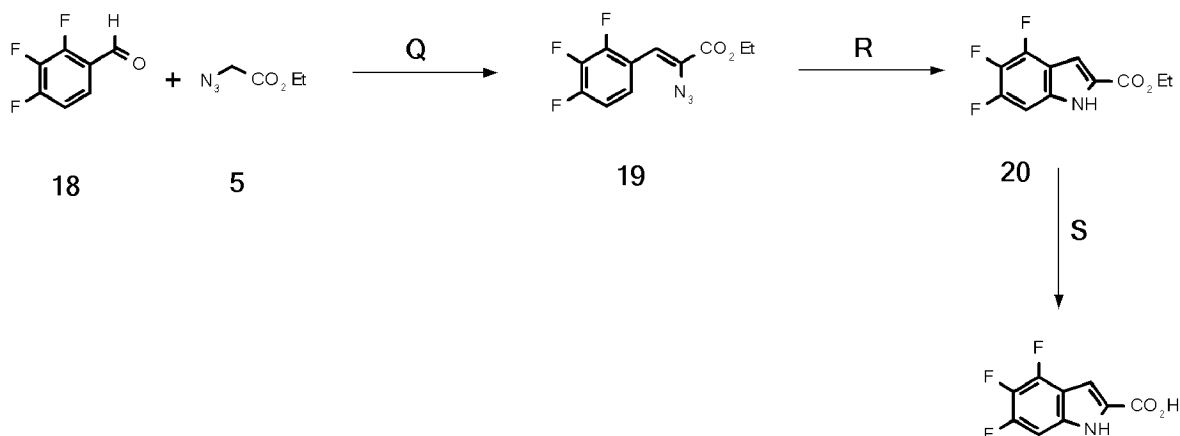
Стадия N: К раствору соединения 15 (5,00 г, 19,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли NaHCO_3 (1,59 г, 18,9 ммоль) и йодметан (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т., затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления с получением 4,90 г (18,0 ммоль, 90%) соединения 16 в виде белого твердого вещества.

Стадия O: К перемешанному раствору соединения 16 (4,80 г, 17,6 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (2,70 г, 30,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C . Затем, смесь охлаждали до к.т., добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления с получением 1,40 г (6,42 ммоль, 36%) соединения 17, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия P: К раствору соединения 17 (1,40 г, 6,42 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,350 г, 8,34 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Растворитель выпаривали в условиях пониженного давления и разбавляли остаток водой (30 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 добавлением 10% водн. соляной кислоты, и собирали осадок путем фильтрования. Остаток промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 0,500 г (2,45 ммоль, 38%) 4-циано-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (способ G) 1,10 мин, m/z 203 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



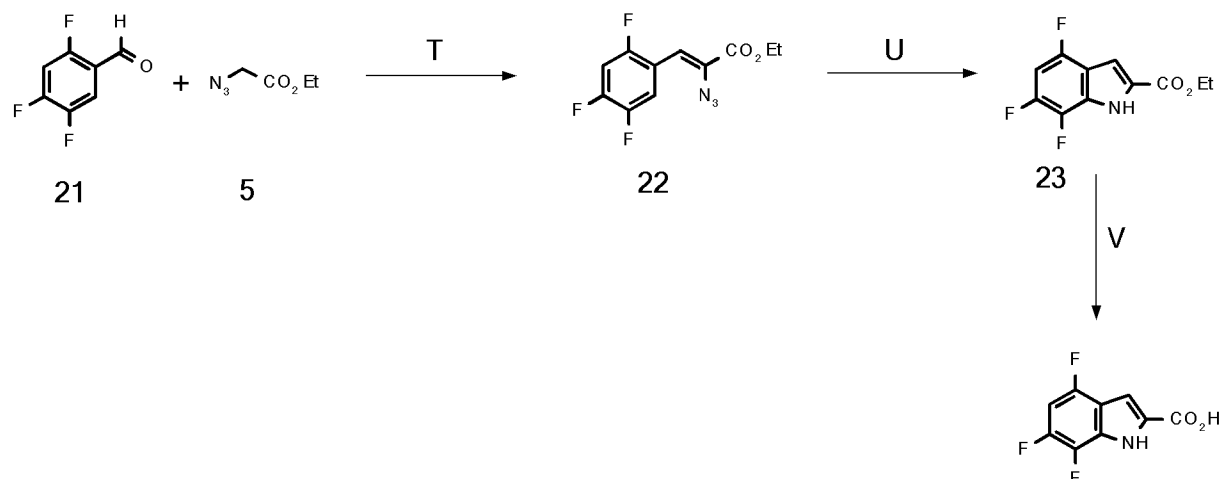
Стадия Q: К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 18 (15,0 г, 93,7 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением воды со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, и собирали осадок путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой и сушили с получением 12,0 г (46,7 ммоль, 72%) соединения 19 в виде белого твердого вещества.

Стадия R: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 19 (12,0 г, 46,7 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем упаривали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 7,00 г (30,5 ммоль, 65%) соединения 20.

Стадия S: К раствору соединения 20 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Растворитель выпаривали, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением водной соляной кислоты. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 5,00 г (23,2 ммоль, 76%) 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 7,17 (1H, с), 7,22 (1H, дд), 12,3 (1H, ушир. с), 13,3 (1H, ушир. с)

Получение 4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



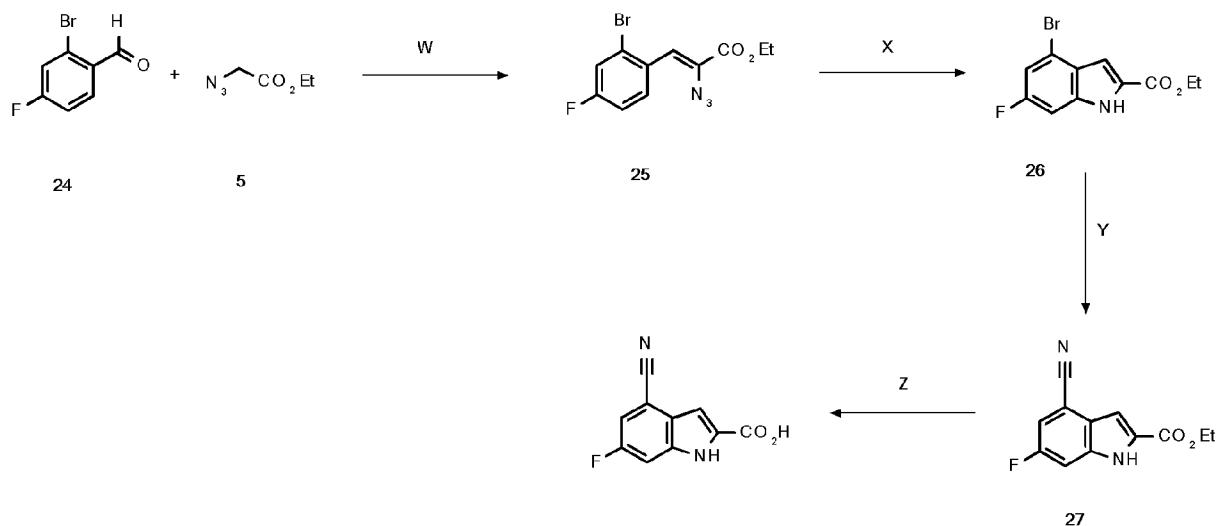
Стадия Т: К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 21 (15,0 г, 90,3 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением воды со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 10,0 г (38,0 ммоль, 42%) соединения 22 в виде белого твердого вещества.

Стадия U: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 22 (10,0 г, 38,0 ммоль) в ксилоле (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 6,00 г (26,2 ммоль, 69%) соединения 23.

Стадия V: К раствору соединения 23 (7,00 г, 30,5 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (16 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Растворитель выпаривали, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением водной соляной кислоты. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 4,10 г (19,1 ммоль, 62%) 4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,16 мин, m/z 214 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

Получение 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия W: К раствору метоксида натрия (65,0 г, 1203 ммоль) в метаноле (500 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 24 (60,0 г, 296 ммоль) и соединения 5 (85,0 г, 658 ммоль) в метаноле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением воды со льдом. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 45,0 г (143 ммоль, 48%) соединения 25.

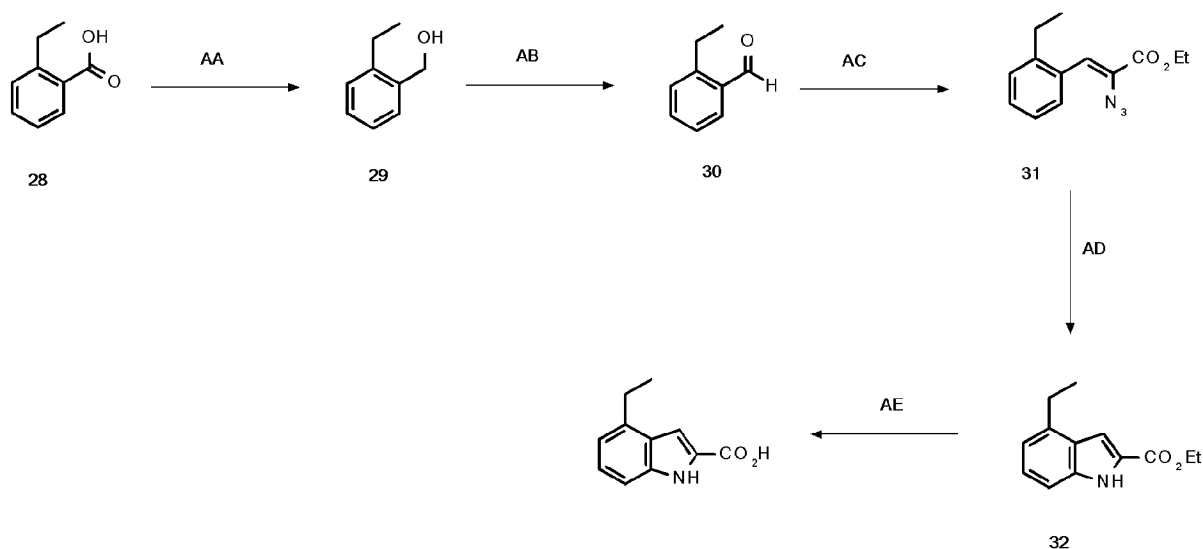
Стадия X: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 25 (35,0 г, 111 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем упаривали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 11,0 г (38,4 ммоль, 35%) соединения 26.

Стадия Y: К перемешанному раствору соединения 26 (11,0 г, 38,4 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли CuCN (6,60 г, 73,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 150°C . Затем, смесь охлаждали до к.т., и добавляли воду (70 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления с получением 2,40 г (10,3 ммоль, 27%) соединения 27, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия Z: К раствору соединения 27 (2,40 г, 6,42 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,600 г, 14,3 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и разбавляли остаток водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 добавлением 10% водн. соляной кислоты, и собирали осадок путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой и сушили в условиях вакуума с получением 1,20 г (5,88 ммоль, 57%) 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (способ G) 1,06 мин, m/z 203 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия AA: Раствор соединения 28 (70,0 г, 466 ммоль) в безводном THF (500 мл) при 0°C обрабатывали 10 М раствором BH_3 в THF (53 мл, 53,0 ммоль BH_3). Реакционную массу перемешивали при к.т. в течение 24 ч, после чего к ней медленно добавляли метанол (150 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин и упаривали в условиях пониженного давления с получением 55,0 г (404 ммоль, 87%) соединения 29, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия AB: К охлажденному (0°C) раствору соединения 29 (55,0 г, 404 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) порциями добавляли перйодинан Десса-Мартина (177 г, 417 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при к.т., реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 мл) и насыщенного водного NaHCO_3 (500 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×300 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 51,0 г неочищенного соединения 30 в виде желтого твердого вещества.

Стадия AC: К раствору метоксида натрия (107 г, 1981 ммоль) в метаноле (600 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор полученного на предыдущей стадии соединения 30 (51,0 г), и соединения 5 (126 г, 976 ммоль) в метаноле (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, и собирали осадок путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой и сушили с получением 35,0 г (151 ммоль, 37% после 2 стадий) соединения 31.

Стадия AD: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 31 (35,0 г, 151 ммоль) в ксилоле (500 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,0 г (103 ммоль, 68%) соединения 32.

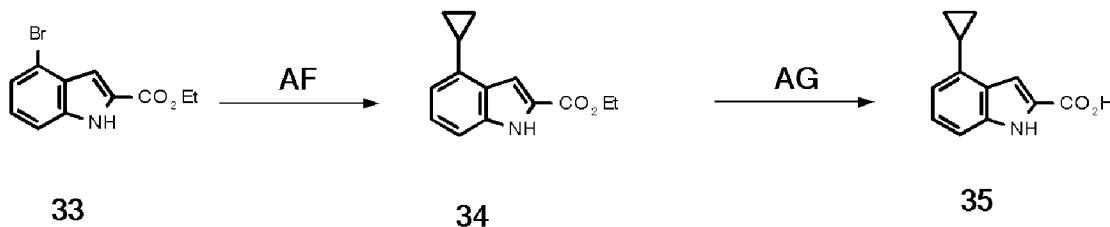
Стадия AE: К раствору соединения 32 (21,0 г, 103 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и подкисляли

остаток до pH 5-6 добавлением водной соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 19 г (100 ммоль, 97%) 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,20 мин, m/z 188 [M-H]⁻

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-dmsO) δ 1,25 (т, 3H), 2,88 (кв, 2H), 6,86 (1H, д), 7,08-7,20 (2H, м), 7,26 (1H, д), 11,7 (1H, ушир. с), 12,9 (1H, ушир. с)

Получение 4-циклопропил-1H-индол-2-карбоновой кислоты

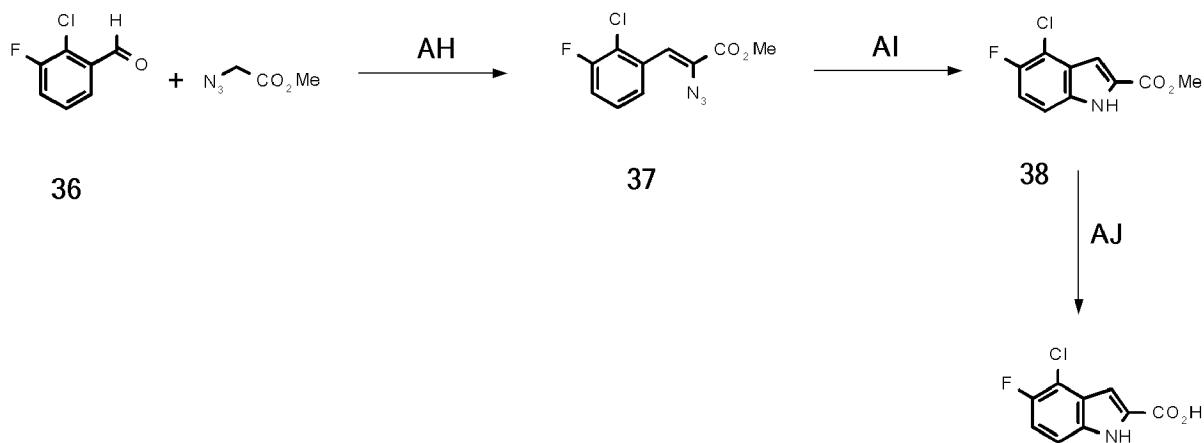


Стадия AF: К дегазированной суспензии соединения 33 (2,00 г, 7,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,754 г, 8,78 ммоль), K₃PO₄ (5,02 г, 23,6 ммоль), трициклогексилфосфин (0,189 г, 0,675 ммоль) и воды (2,0 мл) в толуоле (60,0 мл) добавляли ацетат палладия(II) (0,076 г, 0,340 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Развитие реакции отслеживали путем разбавления аликвоты реакционной смеси водой и экстрагирования этилацетатом. Органический слой наносили в виде пятна на пластину с силикагелем для аналитической TLC и визуализировали с использованием УФ-света при 254 нм. Реакция развивалась до завершения с формированием полярного пятна. Значения R_f исходного вещества и продукта составляли 0,3 и 0,2, соответственно. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до к.т. и фильтровали через слой Celite. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, неочищенный продукт очищали на флэш-колонке с использованием силикагеля 230-400 меш и элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 1,10 г (5,11 ммоль, 63%) соединения 34 в виде коричневой жидкости. TLC-система: 5% этилацетат в петролейном эфире.

Стадия AG: Смесь соединения 34 (1,10 г, 5,11 ммоль) в этаноле (40 мл) и 2N водного гидроксида натрия (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением водной соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 1,01 г (5,02 ммоль, 92%) 4-циклопропил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,17 мин, m/z 200 [M-H]⁻

Получение 4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия АН: К раствору метоксида натрия (39,9 г, 738 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 36 (28,8 г, 182 ммоль) и метилазидоацетата (52,1 г, 404 ммоль) в метаноле (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 20,0 г (78,2 ммоль, 43%) соединения 37.

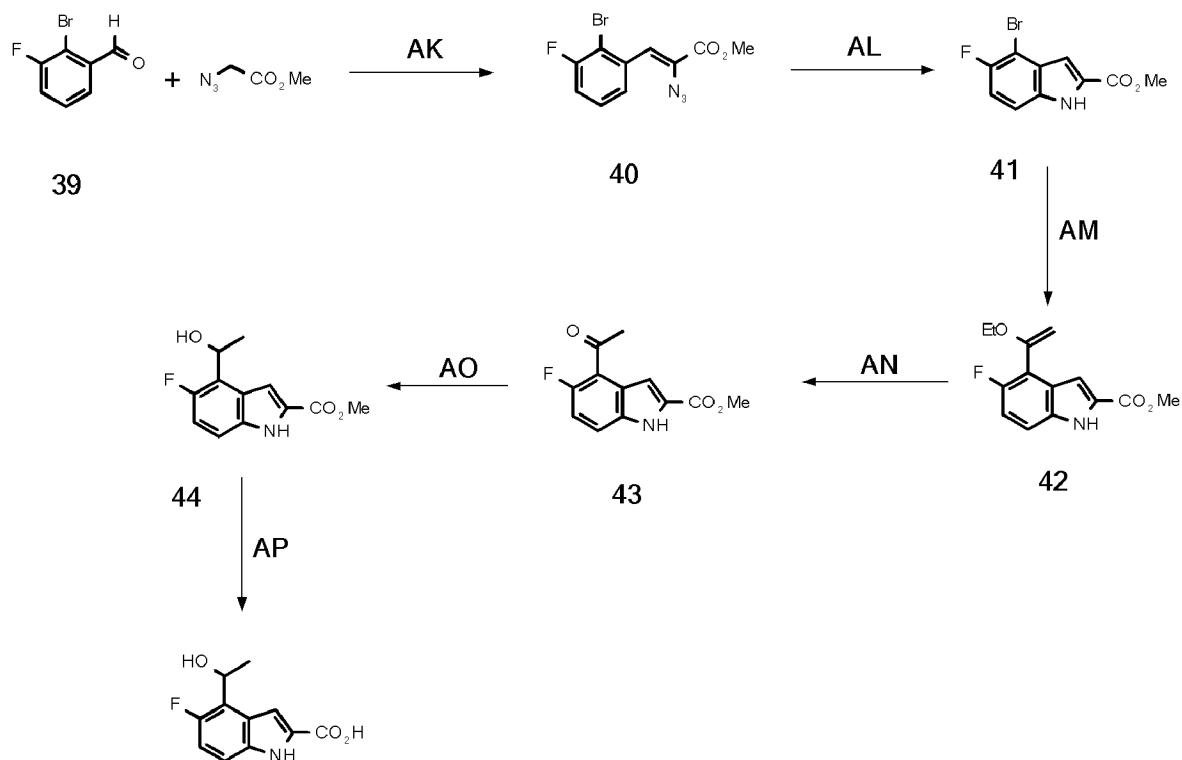
Стадия АІ: Раствор соединения 37 (19,4 г, 76,0 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (50:50) с получением 9,00 г (39,5 ммоль, 52%) соединения 38.

Стадия АJ: К раствору соединения 38 (8,98 г, 39,4 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 2н водный раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением водной соляной кислоты. Полученный осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 7,75 г (36,3 ммоль, 92%) 4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,15 мин, m/z 212 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-dmsO}$) 7,08 (1H, с), 7,28 (1H, дд) 7,42 (1H, дд), 12,2 (1H, ушир. с), 13,2 (1H, ушир. с)

Получение 5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия АК: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 39 (45,0 г, 222 ммоль) и метилазидоацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 35,0 г (133 ммоль, 60%) соединения 40 в виде белого твердого вещества.

Стадия АЛ: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 40 (35,0 г, 133 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем упаривали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,0 г (77,2 ммоль, 58%) соединения 41.

Стадия АМ: К дегазированному раствору соединения 41 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,50 г, 15,2 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,16 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле с получением 2,50 г (9,50 ммоль, 65%) соединения 42 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия АН: К раствору соединения 42 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 2М соляную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и распределяли остаток между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и соевым

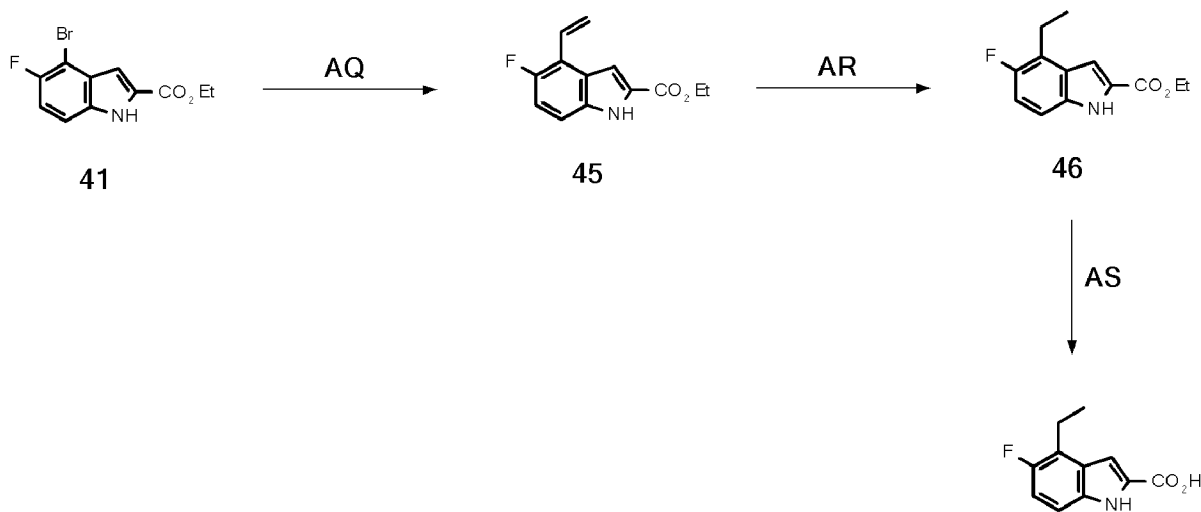
раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 5% эфиром в изогексане и сушили с получением 1,80 г (7,65 ммоль, 84%) соединения 43 в виде белого твердого вещества.

Стадия АО: Суспензию соединения 43 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH_4 (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и растворяли остаток в этилацетате. Раствор промывали 1н соляной кислотой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 44 в виде бесцветного масла.

Стадия АР: К раствору соединения 44 (1,50 г, 6,32 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,30 г (5,82 ммоль, 92%) 5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,00 мин, m/z 222 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4-этил-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



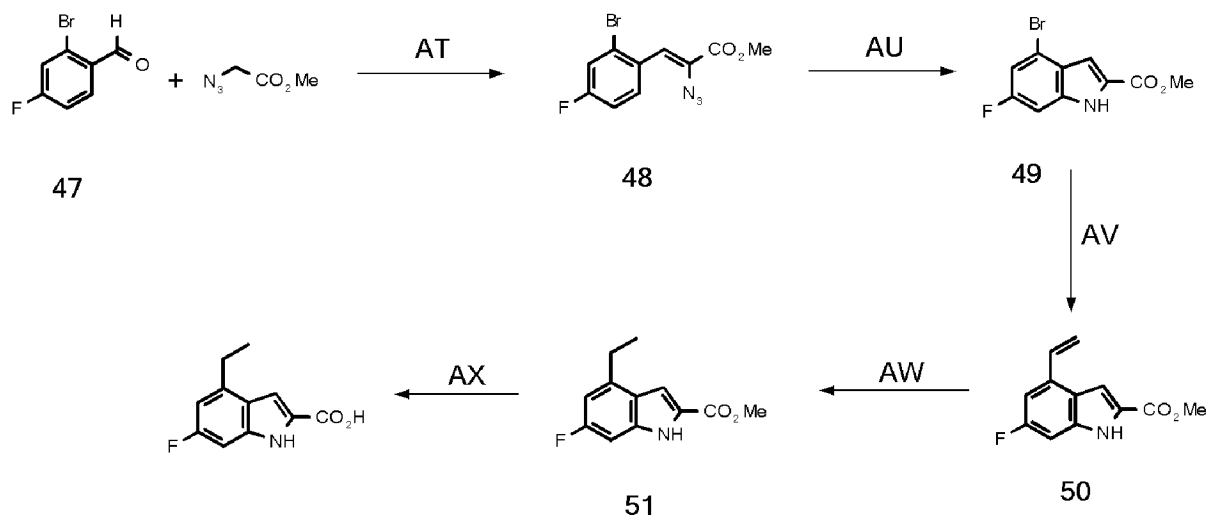
Стадия AQ: К нагретому (90°C) раствору соединения 41 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем, смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетат в гексане) с получением 2,20 г (10,0 ммоль, 68%) соединения 45 в виде желтого твердого вещества.

Стадия АР: Смесь соединения 45 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% масс.) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали, а затем концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,45 г (6,55 ммоль, 96%) соединения 46.

Стадия AS: К раствору соединения 46 (1,40 г, 6,33 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях вакуума, а затем подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,20 г (5,79 ммоль, 91%) целевого соединения, 4-этил-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,33 мин, m/z 206 [M-H]⁻

Получение 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия AT: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 47 (45,0 г, 202 ммоль) и метилазидоацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 38,5 г (128 ммоль, 63%) соединения 48 в виде белого твердого вещества.

Стадия AU: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 48 (38,5 г, 128 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 18,0 г (67,3 ммоль, 53%) соединения 49.

Стадия AV: К нагретому (90°C) раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Затем, смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетат в гексане) с получением 2,00 г (9,12 ммоль, 62%) соединения 50 в виде желтого твердого вещества.

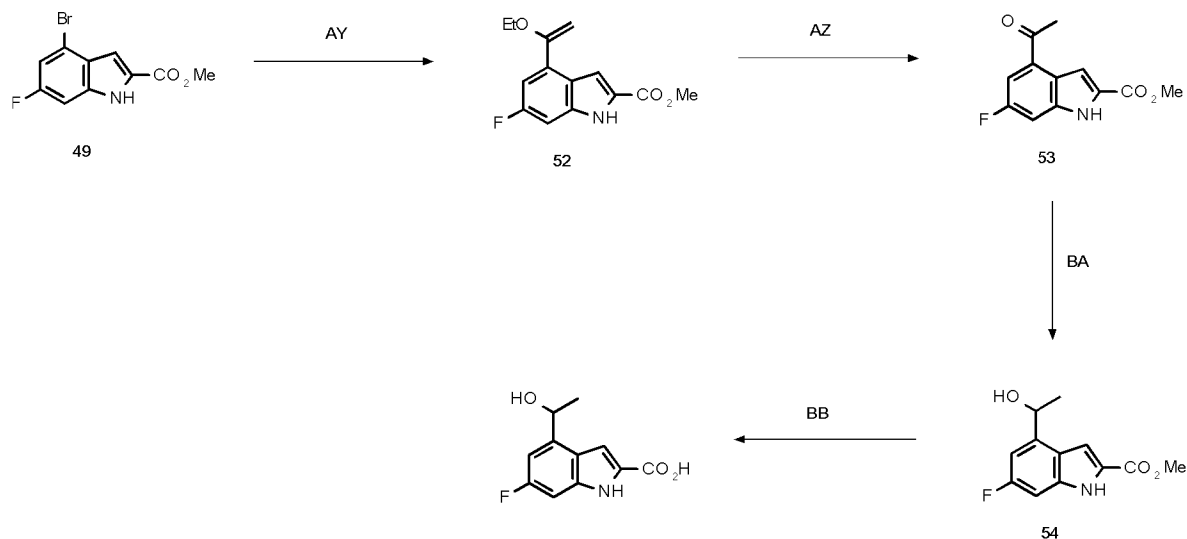
Стадия AW: Смесь соединения 50 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% масс.) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в

течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1,40 г (6,33 ммоль, 93%) соединения 51.

Стадия АХ: К раствору соединения 51 (1,10 г, 4,97 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем подкисляли до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 0,900 г (4,34 ммоль, 87%) целевого соединения, 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,29 мин, m/z 206 [M-H]⁻

Получение 6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия АУ: К дегазированному раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,50 г, 15,2 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,16 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле с получением 2,10 г (7,98 ммоль, 54%) соединения 52 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия АЗ: К раствору соединения 52 (2,10 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 2М соляную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и распределяли остаток между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с 5% эфиром в изогексане и сушили с получением 1,70 г (7,23 ммоль, 91%) соединения 53 в виде белого твердого вещества.

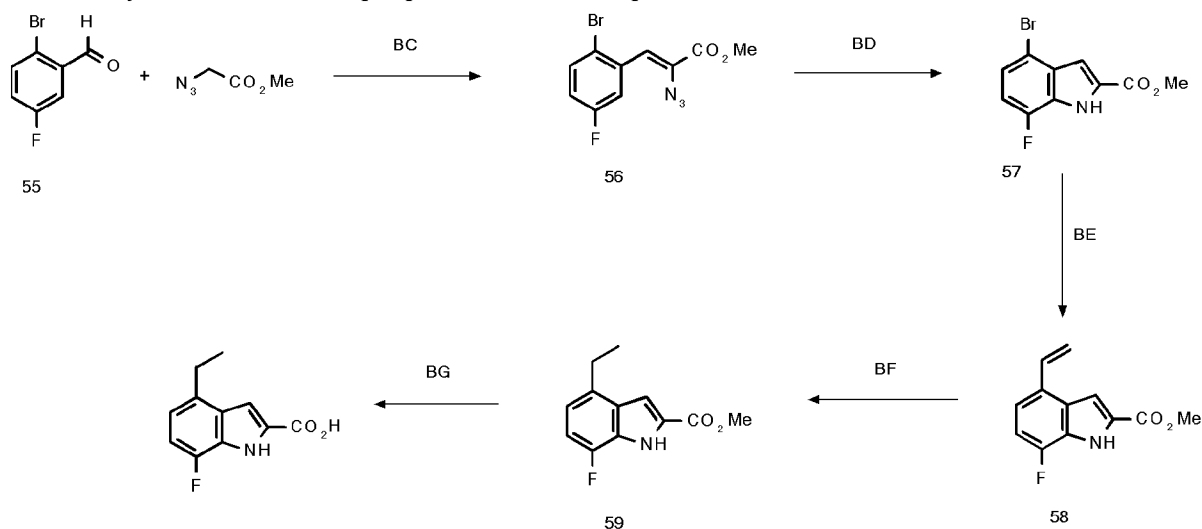
Стадия ВА: Суспензию соединения 53 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH₄ (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в этилацетате. Раствор промывали 1н соляной

кислотой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,60 г (6,74 ммоль, 93%) соединения 54 в виде бесцветного масла.

Стадия ВВ: К раствору соединения 54 (1,40 г, 5,90 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Смесь концентрировали, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,10 г (4,93 ммоль, 48%) целевого соединения, 6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,00 мин, m/z 222 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия ВС: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 55 (45,0 г, 222 ммоль) и метилазидоацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 33,0 г (110 ммоль, 50%) соединения 56 в виде белого твердого вещества.

Стадия BD: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 56 (33,0 г, 110 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 21,5 г (79,0 ммоль, 72%) соединения 57.

Стадия BE: К нагретому (90°C) раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали методом колоночной

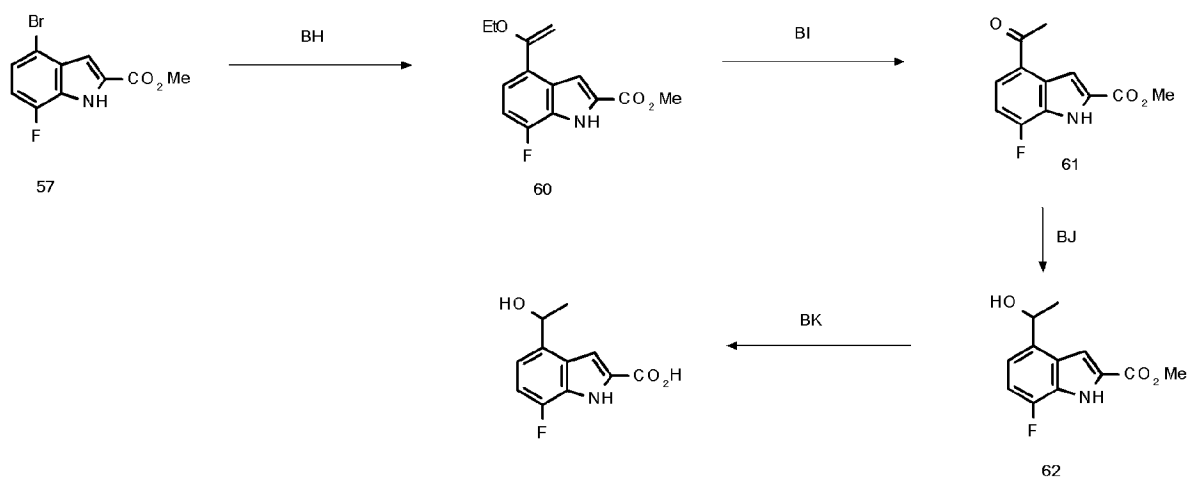
хроматографии на силикагеле (60-80% EtOAc в гексане). Объединенные содержащие продукт фракции концентрировали, промывали водой (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 1,80 г (8,21 ммоль, 56%) соединения 58 в виде желтого твердого вещества.

Стадия BF: Смесь соединения 58 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10% масс.) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1,25 г (5,65 ммоль, 83%) соединения 59.

Стадия BG: К раствору соединения 59 (1,40 г, 6,33 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,25 г (6,03 ммоль, 95%) целевого соединения, 4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,27 мин, m/z 206 [M-H]⁻

Получение 7-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия ВН: К дегазированному раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (5,50 г, 15,2 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,16 г, 1,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в условиях пониженного давления и очищали остаток методом хроматографии на силикагеле с получением 2,70 г (10,3 ммоль, 70%) соединения 60 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия ВІ: К раствору соединения 60 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли 2М соляную кислоту (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Большую часть растворителя выпаривали, и распределяли остаток между этилацетатом и водой. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 5% эфиром в изогексане и сушили с получением 1,90 г (8,08 ммоль, 86%) соединения 61 в

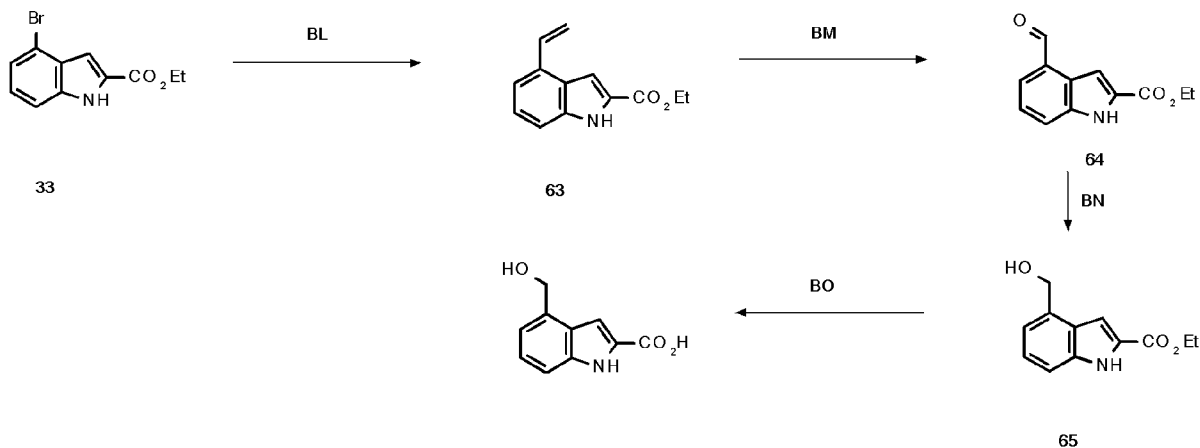
виде белого твердого вещества.

Стадия ВJ: Суспензию соединения 61 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH_4 (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат выпаривали в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в этилацетате. Раствор промывали 1н соляной кислотой и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в условиях пониженного давления с получением 1,50 г (6,32 ммоль, 87%) соединения 62 в виде бесцветного масла.

Стадия ВK: К раствору соединения 62 (1,50 г, 6,32 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 2н водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×15 мл) и сушили с получением 1,35 г (6,05 ммоль, 96%) целевого соединения, 7-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 0,90 мин, m/z 222 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия BL: К раствору соединения 33 (10,0 г, 39,4 ммоль) в смеси диоксана (200 мл) и воды (50 мл) добавляли винилтрифторборат калия (11,0 г, 82,1 ммоль), триэтиламин (30 мл, 248 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,00 г, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали в условиях вакуума, и растворяли остаток в этилацетате. Раствор промывали водой и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное вещество очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,50 г (12,4 ммоль, 38%) соединения 63.

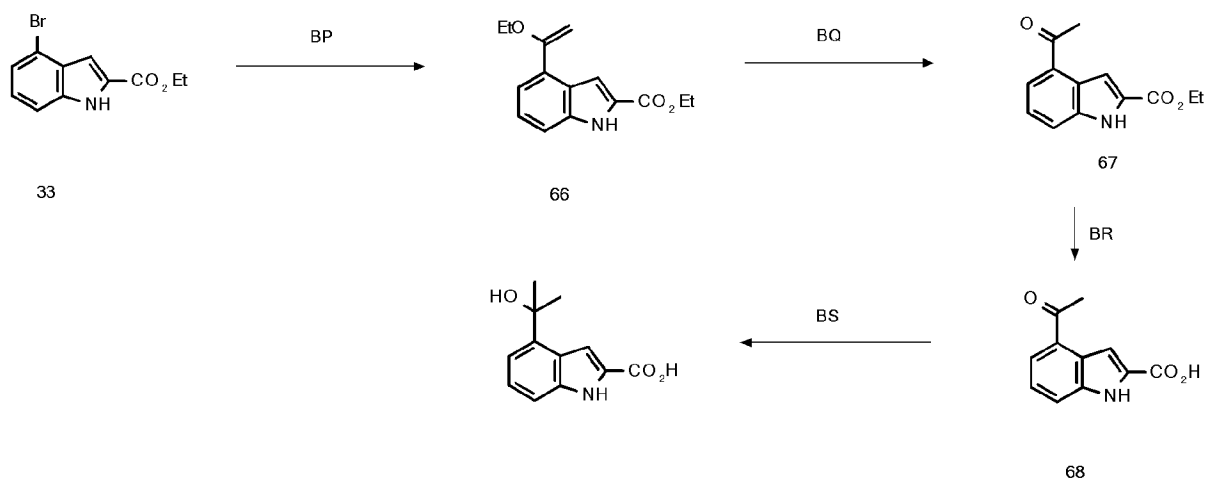
Стадия BM: К смеси соединения 63 (2,50 г, 12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO_4 (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO_4 (13,4 г, 62,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. Ацетон отгоняли, и экстрагировали оставшийся водный раствор дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×50 мл) и соевым раствором (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,50 г (7,40 ммоль, 60%) соединения 64.

Стадия BN: К охлажденному (0°C) раствору соединения 64 (1,50 г, 7,38 ммоль) в смеси THF/метанол (100 мл) добавляли NaBH_4 (0,491 г, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем, смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2н соляной кислотой (40 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 1,00 г (4,87 ммоль, 65%) соединения 65, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия BO: К раствору полученного на предыдущей стадии соединения 65 (1,00 г, 4,87 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (9 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали и разбавляли 1н водным NaHSO_4 (9 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,250 г (1,30 ммоль, 27%) целевого соединения, 4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 0,98 мин, m/z 190 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Получение 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



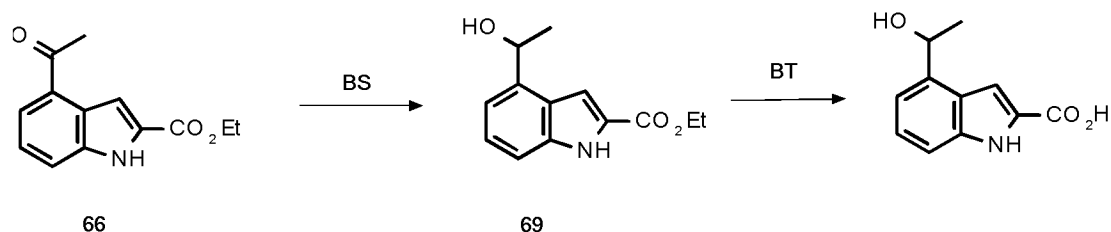
Стадии BP и BQ: К дегазированному раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,58 г, 4,37 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере аргона добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,100 г, 0,142 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции согласно TLC (~7 суток). Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и распределяли остаток между этилацетатом и водой. Органический слой фильтровали через слой силикагеля, сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное черное масло растворяли в метаноле (100 мл), обрабатывали 5н соляной кислотой (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, и растворяли остаток в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,500 г (2,30 ммоль, 58%) соединения 66.

Стадия BR: К раствору соединения 66 (1,00 г, 4,60 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли 1н водным NaHSO₄ (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,900 г (4,43 ммоль, 96%) соединения 67.

Стадия BS: К охлажденному (0°C) раствору соединения 67 (0,900 г, 4,43 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли 1н раствор MeMgCl (16 мл) в гексане. Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Смесь осторожно гасили добавлением 1н NaHSO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из MTBE с получением 0,250 г (1,14 ммоль, 26%) целевого соединения, 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 0,99 мин, m/z 202 [M-H]⁺.

Получение 4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты

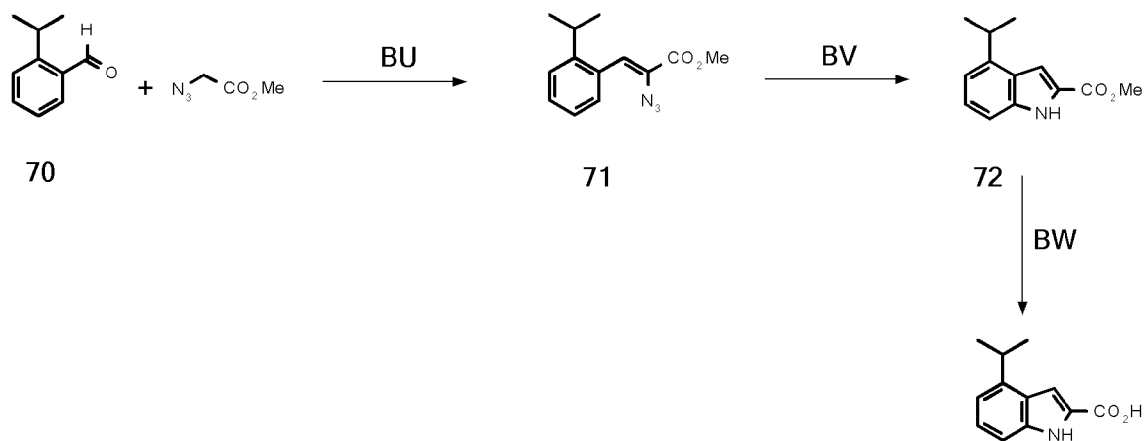


Стадия BS: К охлажденному (0°C) раствору соединения 66 (1,00 г, 4,60 ммоль) в смеси THF/метанол (50 мл) добавляли NaBH₄ (0,385 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2н соляной кислотой (20 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и упаривали в условиях пониженного давления с получением 0,800 г (3,65 ммоль, 79%) соединения 69, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия ВТ: К раствору полученного на предыдущей стадии соединения 69 (0,800 г, 3,65 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (6 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем концентрировали и разбавляли 1н водным NaHSO₄ (6 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из MTBE с получением 0,300 г (1,46 ммоль, 40%) целевого соединения, 4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 0,82 мин, m/z 204 [M-H]⁻

Получение 4-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



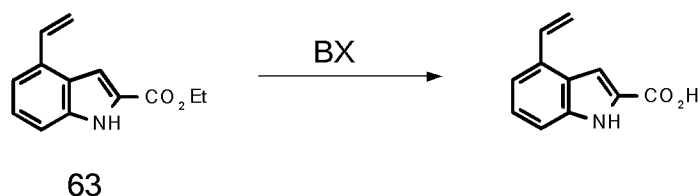
Стадия BU: К раствору метоксида натрия (10,0 г, 185 ммоль) в метаноле (150 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 70 (15,0 г, 101 ммоль) и метилазидоацетата (12,0 г, 104 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем, осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 7,00 г (23,3 ммоль, 23%) соединения 71 в виде белого твердого вещества.

Стадия BV: Раствор полученного на предыдущей стадии соединения 71 (7,00 г, 23,3 ммоль) в ксилоле (200 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением 3,50 г (16,1 ммоль, 69%) соединения 72.

Стадия BW: К раствору соединения 72 (3,50 г, 16,1 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 2н водный NaOH (40 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C . Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, а затем подкисляли остаток до pH 5-6 добавлением 10% соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (3×50 мл) и сушили с получением 2,70 г (13,3 ммоль, 83%) целевого соединения, 4-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,32 мин, m/z 202 $[\text{M}-\text{H}]^{-}$

Получение 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты

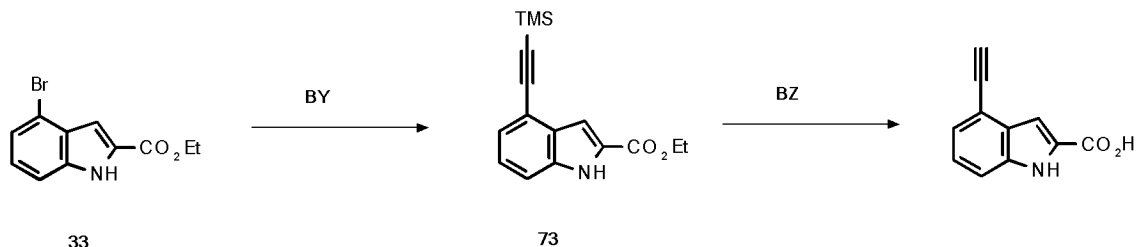


Стадия BX: К раствору соединения 63 (0,900 г, 4,47 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли 1н водным NaHSO_4 (8 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт

сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,500 г (2,67 ммоль, 59%) целевого соединения, 4-этинил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,14 мин, m/z 186 $[\text{M-H}]^-$

Получение 4-этинил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты

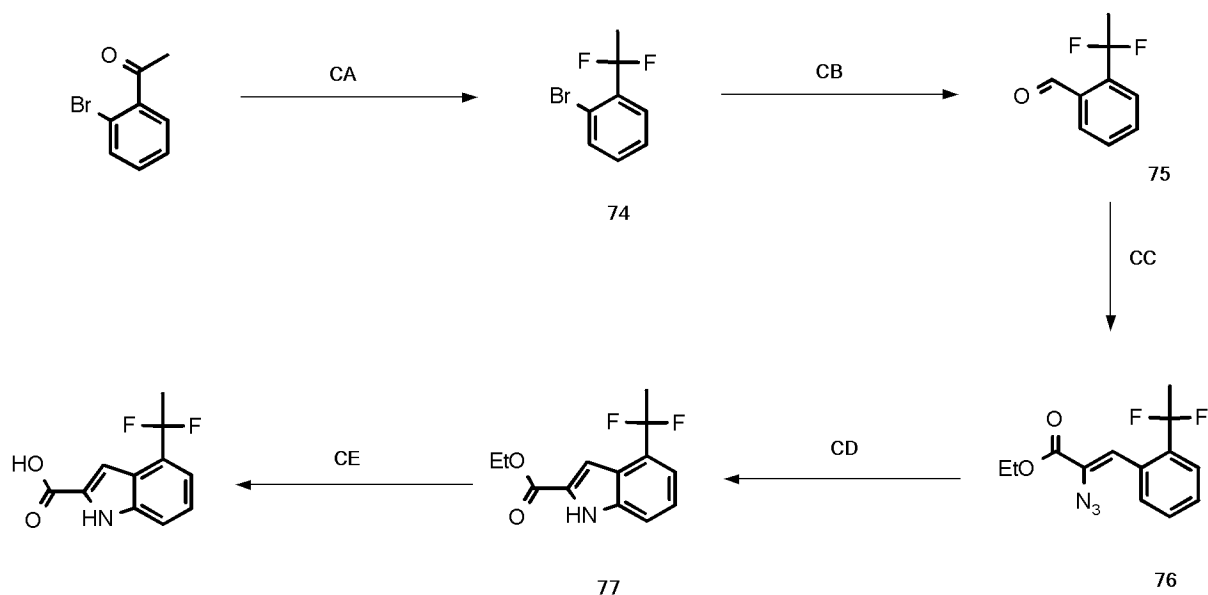


Стадия BY: К раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли TMS-ацетилен (0,68 мл, 4,80 ммоль), CuI (0,076 г, 0,399 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (0,100 г, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C до завершения реакции согласно TLC (~5 суток). Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, и растворяли остаток в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,600 г (2,14 ммоль, 56%) соединения 73.

Стадия BZ: К раствору соединения 73 (0,840 г, 3,10 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли 1н водным NaHSO_4 (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 0,400 г (2,17 ммоль, 70%) целевого соединения, 4-этинил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,12 мин, m/z 184 $[\text{M-H}]^-$

Получение 4-(1,1-дифторэтил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия СА: К смеси 2-бромацетофенона (63,0 г, 317 ммоль), воды (0,5 мл) и дихлорметана (100 мл) добавляли Morph-DAST (121 мл, 992 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 28 суток при комнатной температуре. Затем, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 16,8 г (76,0 ммоль, 12%) соединения 74.

Стадия СВ: К охлажденному (-85°C) раствору соединения 74 (16,8 г, 76,0 ммоль) в THF (300 мл) в атмосфере Ar в течение 30 мин добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (36,5 мл, 91,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -85°C . Затем, добавляли DMF (8,80 мл, 114 ммоль) (поддерживая температуру ниже -80°C), и перемешивали реакционную смесь дополнительно в течение 45 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH_4Cl (100 мл) и разбавляли водой (600 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 12,5 г (73,6 ммоль, 97%) соединения 75 (достаточно чистого для следующей стадии).

Стадия СС: К охлажденной (-30°C) смеси соединения 75 (12,5 г, 73,5 ммоль), этанола (500 мл) и этилазидоацетата (28,5 г, 221 ммоль) в атмосфере Ar порциями добавляли свежеприготовленный раствор метоксида натрия (полученный путем смешивания Na (5,00 г, 217 ммоль) и метанола (100 мл)) (поддерживая температуру ниже -25°C). Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 12 ч. Полученную смесь вливали в насыщенный водный NH_4Cl (2500 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой и сушили с получением 10,0 г (35,6 ммоль, 51%) соединения 76.

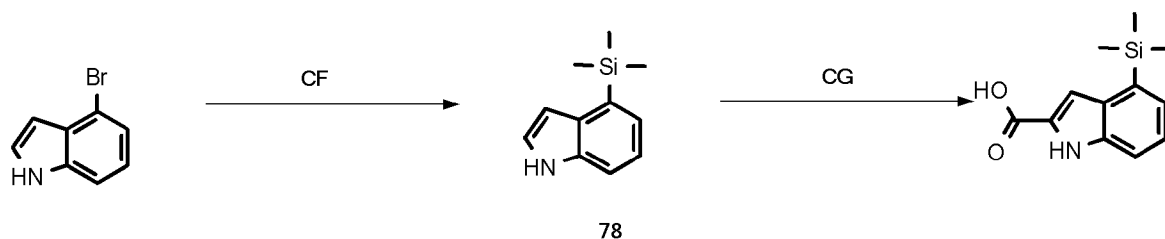
Стадия CD: Раствор соединения 76 (10,0 г, 35,6 ммоль) в ксилоле (500 мл) нагревали с обратным холодильником до завершения выделения газа (~ 2 ч), а затем концентрировали

в условиях пониженного давления. Полученное оранжевое масло растирали со смесью гексан/этилацетат (5:1), собирали путем фильтрования и сушили с получением 1,53 г (6,04 ммоль, 17%) соединения 77.

Стадия CE: К раствору соединения 77 (1,53 г, 6,04 ммоль) в смеси THF/вода 9:1 (100 мл) добавляли LiOH·H₂O (0,590 г, 14,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Летучие вещества выпаривали, и смешивали остаток с водой (50 мл) и 1н соляной кислотой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 0,340 г (1,33 ммоль, 24%) 4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,16 мин, m/z 224 [M-H]⁻

Получение 4-(триметилсилил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



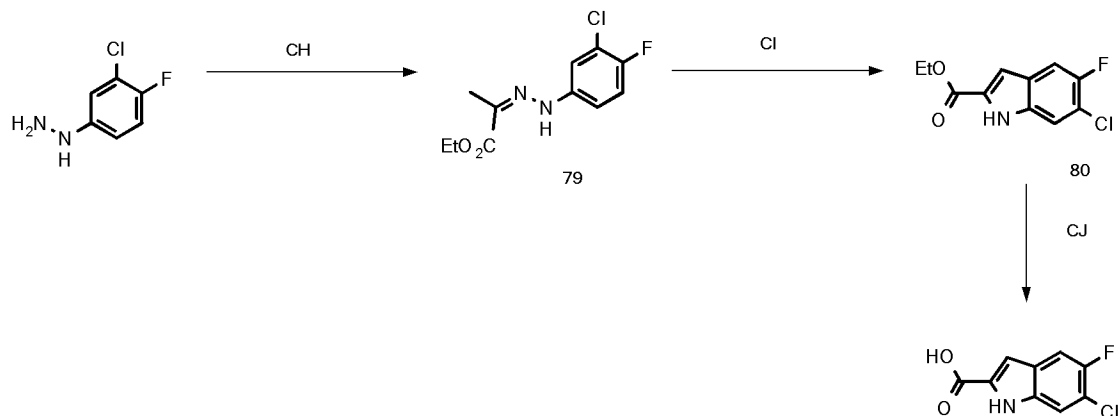
Стадия CF: К охлажденному (-78°C) раствору 4-бром-1H-индола (5,00 г, 25,5 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере Ar добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (23 мл, 57,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли TMSCl (16 мл, 126 ммоль), и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Спустя 1 ч, смесь разбавляли MTBE (250 мл), промывали водой (2×200 мл) и соевым раствором (200 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток нагревали с обратным холодильником в метаноле (100 мл) в течение 1 ч. Затем, отгоняли растворитель с получением 3,60 г (19,0 ммоль, 74%) соединения 78.

Стадия CG: К охлажденному (-78°C) раствору соединения 78 (1,50 г, 7,92 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере Ar добавляли 2,5М раствор n-BuLi в гексанах (3,8 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем, смесь барботировали CO₂ (2 л) в течение 10 мин, и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Летучие вещества выпаривали, и растворяли остаток в THF (50 мл). Раствор охлаждали до -78°C, и добавляли 1,7М раствор t-BuLi (5,6 мл, 9,50 ммоль). Смесь нагревали до -30°C, затем снова охлаждали до -78°C. Раствор барботировали CO₂ (2 л) в течение 10 мин. Полученный раствор оставляли медленно нагреваться до к.т., а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в воде (50 мл), промывали MTBE (2×50 мл), затем подкисляли до pH 4 и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический экстракт промывали водой (2×50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт промывали гексаном и сушили с получением 1,24 г (5,31 ммоль, 67%) целевого соединения, 4-(триметилсилил)-1H-индол-

2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,47 мин, m/z 232 [M-H]⁻

Получение 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



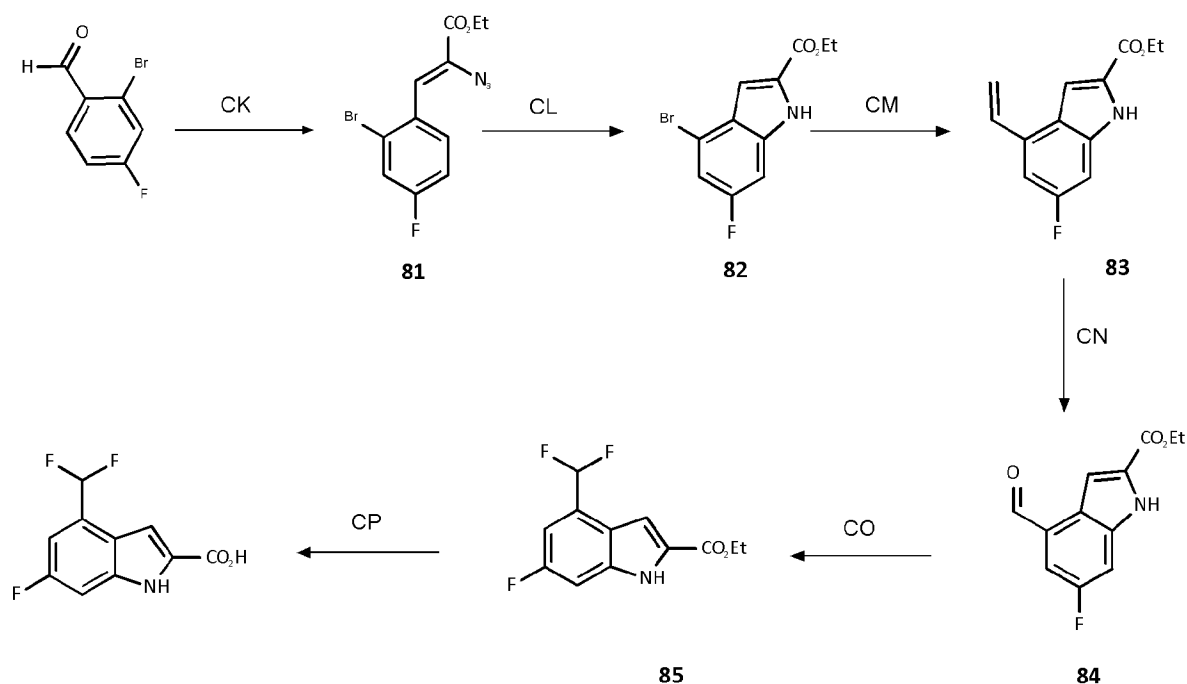
Стадия СН: К раствору (3-хлор-4-фторфенил)гидразина (80,0 г, 498 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли этилпируват (58,0 г, 499 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, затем концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли водой (300 мл). Твердое вещество собирали путем фильтрования, а затем сушили с получением 122 г (472 ммоль, 95%) соединения 79.

Стадия СІ: Суспензию соединения 79 (122 г, 472 ммоль) и рTSA (81,5 г, 473 ммоль) в толуоле (500 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали путем фильтрования и очищали методом фракционной кристаллизации из толуола с получением 4,00 г (16,6 ммоль, 4%) соединения 80.

Стадия СJ: К нагреваемому с обратным холодильником раствору соединения 80 (4,00 г, 16,6 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли NaOH (0,660 г, 16,5 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растирали с теплой водой (80°C, 50 мл), и подкисляли раствор (рН 2) добавлением концентрированной соляной кислоты. Осадок собирали путем фильтрования, промывали водой (2×10 мл) и сушили с получением 3,18 г (14,9 ммоль, 90%) целевого соединения, 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (способ G) 1,23 мин, m/z 212 [M-H]⁻

Получение 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия СК: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор 2-бром-4-фторбензальдегида (222 ммоль) и метилазидоацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, и собирали твердое вещество путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой с получением соединения 81 в виде белого твердого вещества (выход 62%).

Стадия CL: Раствор соединения 81 (133 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) с получением соединения 82 (выход 58%).

Стадия CM: К нагретому (90°C) раствору соединения 82 (14,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) в атмосфере азота добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,301 г, 0,757 ммоль), и перемешивали полученную смесь при 90°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (60-80% этилацетат в гексане). Объединенные содержащие продукт фракции концентрировали, промывали водой (3×100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 83 в виде желтого твердого вещества (выход 60%).

Стадия CN: К смеси соединения 83 (12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO_4 (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO_4 (13,4 г, 62,6 ммоль), и перемешивали реакционную смесь в течение 10 ч при комнатной температуре. Ацетон отгоняли, и экстрагировали водный раствор дихлорметаном. Объединенный органический слой

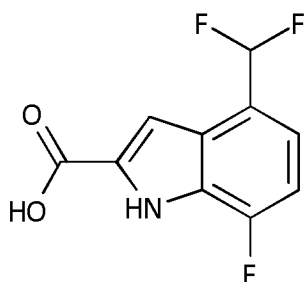
промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2×50 мл) и соевым раствором (2×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления с получением соединения 84 (выход 33%).

Стадия CO: К раствору соединения 85 (11,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Morph-DAST (4,10 мл, 33,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали до завершения реакции согласно ЯМР-анализа аликвоты (2-5 суток). Реакционную смесь по каплям добавляли к холодному насыщенному раствору NaHCO_3 (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением соединения 86 в виде желтого твердого вещества (выход 48%).

Стадия CP: К раствору соединения 87 (4,50 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли 1н водным NaHSO_4 (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из МТВЕ с получением 4-(дифторметил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (87%).

Rt (способ G) 1,22 мин, m/z 228 $[\text{M-H}]^-$

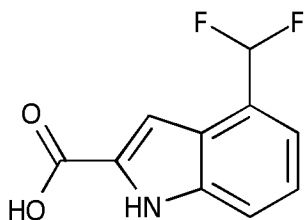
Получение 4-(дифторметил)-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



Получали, как описано для 4-(дифторметил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты, используя в качестве исходного вещества 2-бром-5-фторбензальдегид (общий выход 2,5%).

Rt (способ G) 1,13 мин, m/z 228 $[\text{M-H}]^-$

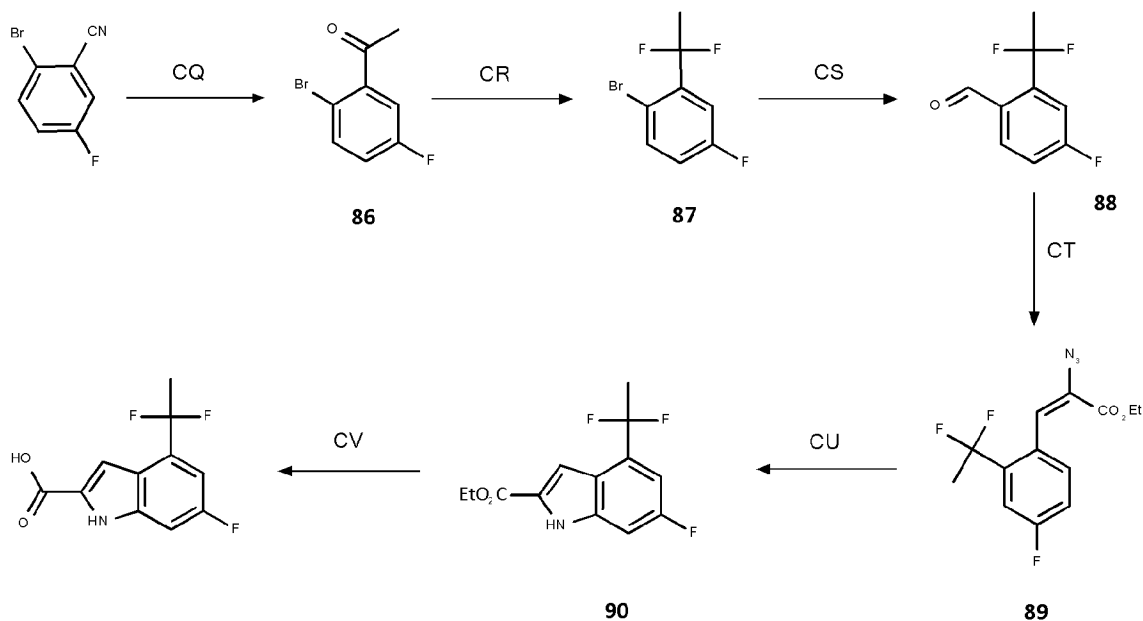
Получение 4-(дифторметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



Получали, как описано для 4-(дифторметил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты, используя в качестве исходного вещества 4-бром-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (общий выход 11%).

Rt (способ G) 1,17 мин, m/z 210 $[M-H]^-$

Получение 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Стадия CQ: К раствору 2-бром-5-фторбензонитрила (10,0 г, 48,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота добавляли метилмагнийбромид (3,2М в эфире, 19 мл, 60,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до температуры возгонки в течение 4 ч. Затем, реакционную смесь охлаждали, вливали в 2н соляную кислоту (100 мл) и разбавляли метанолом (100 мл). Органические растворители удаляли, и осаждали неочищенный продукт. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (гептан/дихлорметан) с получением 4,88 г (21,9 ммоль, 45%) соединения 86 в виде розового масла.

Стадия CR: К раствору соединения 86 (110 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при комнатной температуре добавляли Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль) и несколько капель воды. Полученную смесь перемешивали в течение 48 суток при комнатной температуре; каждые 7 суток добавляли дополнительную порцию Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль). После завершения реакции, смесь осторожно по каплям добавляли к холодному насыщенному водному $NaHCO_3$. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический экстракт сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали методом колоночной хроматографии с получением 87 в виде бесцветной жидкости (выход 37%).

Стадия CS: К охлажденному ($-80^\circ C$) раствору соединения 87 (21,0 ммоль) в THF (150 мл) медленно добавляли 2,5М раствор $n-BuLi$ в гексанах (10,0 мл, 25,0 ммоль $n-BuLi$). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли DMF (2,62 мл, 33,8 ммоль), и перемешивали смесь дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали Et_2O (3×150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (этилацетат/гексан 1:9) с получением

соединения 88 (выход 52%).

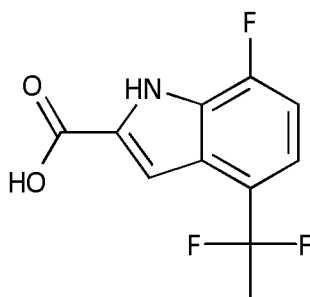
Стадия СТ: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C по каплям добавляли раствор соединения 88 (222 ммоль) и метилазидацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили добавлением льда в воде. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой с получением соединения 89 в виде белого твердого вещества (выход 66%).

Стадия СУ: Раствор соединения 89 (120 ммоль) в ксилоле (250 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч в атмосфере аргона, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат с получением соединения 90 (выход 70%).

Стадия СВ: К раствору соединения 90 (4,40 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1н водный LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления и разбавляли 1н водным NaHSO_4 (8 мл). Полученный остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток перекристаллизовывали из MTBE с получением целевого соединения, 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (выход 95%).

Rt (способ G) 1,26 мин, m/z 242 $[\text{M-H}]^-$

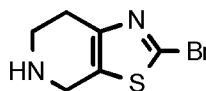
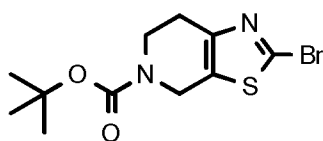
Получение 4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Получали, как описано для 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, используя в качестве исходного вещества 2-бром-4-фторацетофенон (общий выход 3,6%).

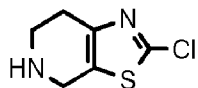
Rt (способ G) 1,23 мин, m/z 242 $[\text{M-H}]^-$

Получение *трет*-бутил-2-бром-4H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилата и 2-бром-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина



Синтез *трет*-бутил-2-бром-4Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилата и 2-бром-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридина проводили, как описано в WO2008/085118, WO2007/106349 и WO2007/106349.

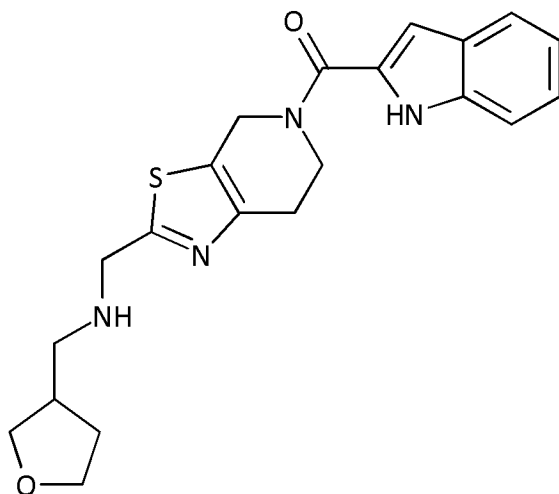
Получение *трет*-бутил-2-хлор-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилата



Синтез 2-хлор-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбоксилата проводили, как описано в WO2010/04441.

Пример 1

{[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метил}{(оксолан-3-ил)метил}амин

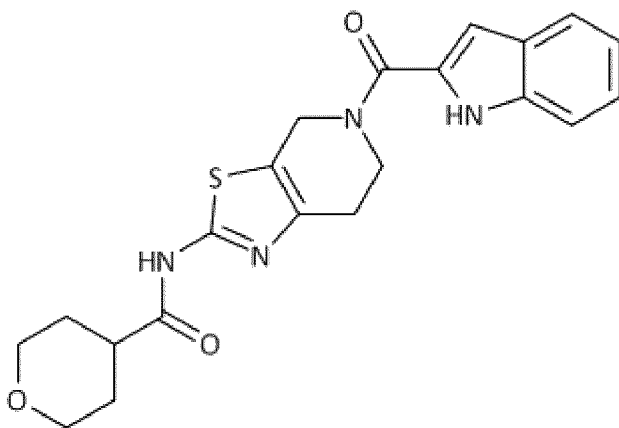


Rt (способ D) 2,89 мин, m/z 397 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 6,98-6,90 (м, 1H), 5,33-4,56 (м, 2H), 4,18-3,98 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,79-3,63 (м, 2H), 3,58 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=8,3, 6,0 Гц, 1H), 3,04-2,69 (м, 3H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,39-2,24 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 1H).

Пример 2

N-[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид

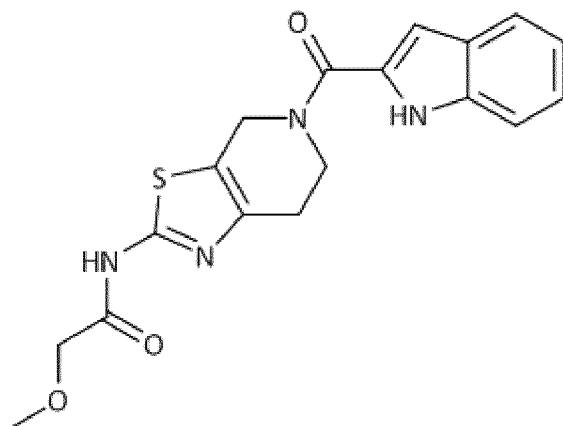


Rt (способ В) 3,02 мин, m/z 411 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04 (с, 1H), 11,78-11,44 (м, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,96-3,80 (м, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,78-2,64 (м, 1H), 1,80-1,52 (м, 4H).

Пример 3

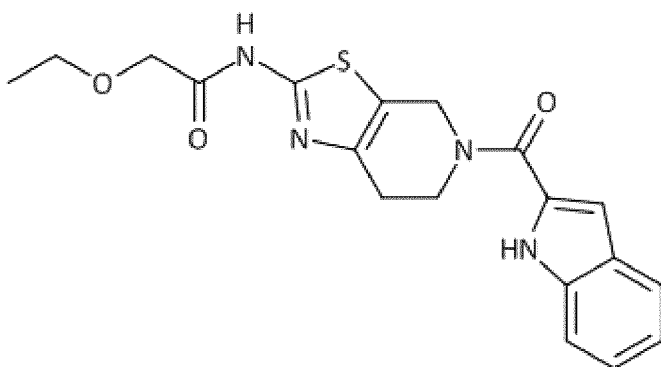
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-метоксиацетамид



Rt (способ В) 2,99 мин, m/z 371 $[M+H]^+$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,97 (с, 1H), 11,64 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,24-3,91 (м, 4H), 3,33 (с, 3H), 2,84 (с, 2H).

Пример 4

2-этоксид-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]ацетамид

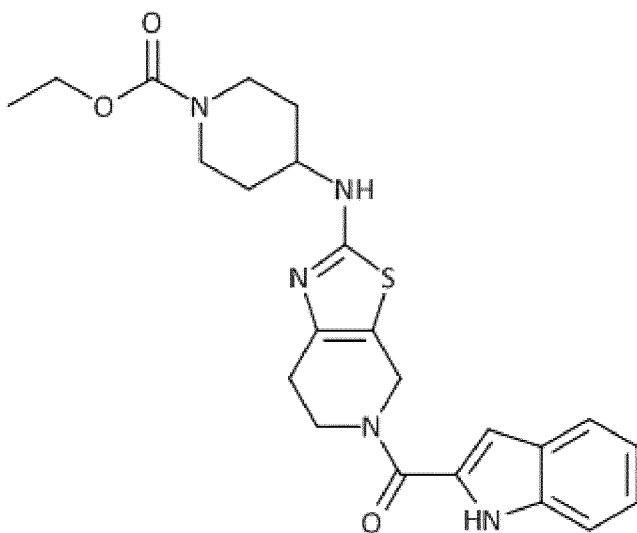


Rt (способ В) 3,14 мин, m/z 385 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (с, 1H), 11,64 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,53 (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,84 (с, 2H), 1,15 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 5

Этил-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пиперидин-1-карбоксилат

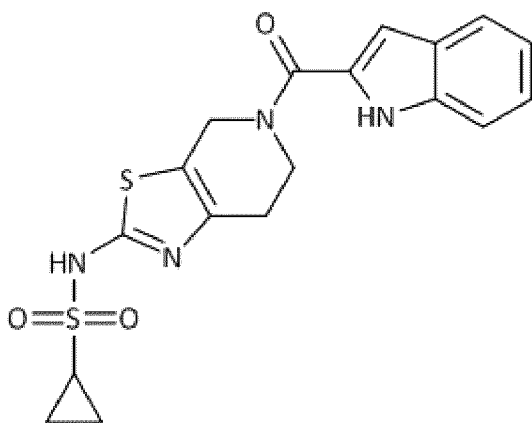


Rt (способ А) 3,3 мин, m/z 454 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,06-4,45 (м, 2H), 4,09-3,94 (м, 4H), 3,90-3,80 (м, 2H), 3,77-3,60 (м, 1H), 3,11-2,86 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,36-1,26 (м, 2H), 1,18 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 6

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]циклопропансульфонамид

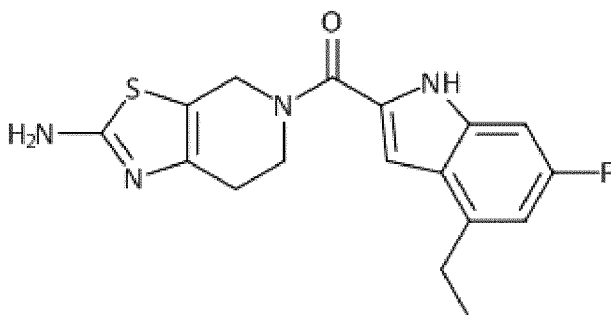


Rt (способ А) 2,48 мин, m/z 403 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,49 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,99-4,39 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,61-2,53 (м, 1H), 0,93-0,83 (м, 4H).

Пример 7

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

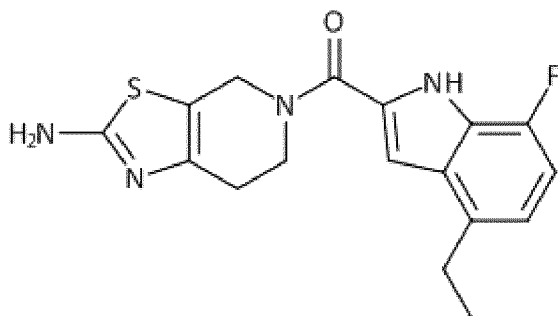


Rt (способ D) 3,12 мин, m/z 345 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,91-6,80 (м, 2H), 6,80-6,73 (м, 1H), 5,11-4,41 (м, 2H), 4,23-3,72 (м, 2H), 2,90 (кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,76-2,57 (м, 2H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 8

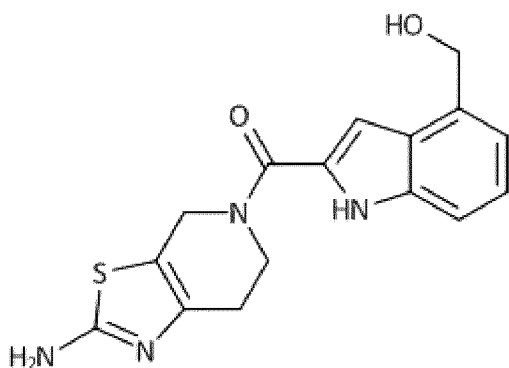
5-(4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ D) 3,11 мин, m/z 345 $[M+H]^+$.

Пример 9

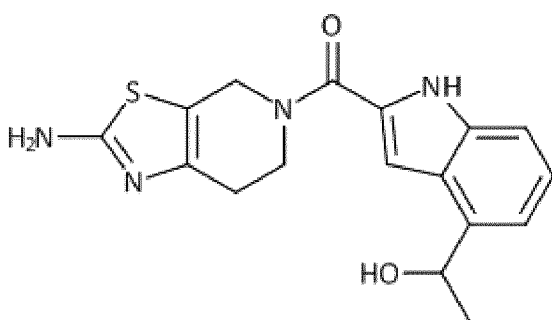
(2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол-4-ил)метанол



Rt (способ D) 2,33 мин, m/z 329 [M+H]⁺.

Пример 10

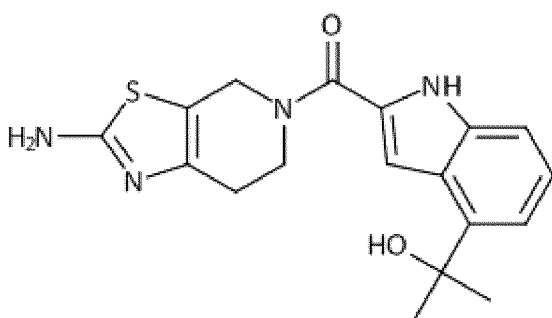
1-(2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол-4-ил)этан-1-ол



Rt (способ D) 2,42 мин, m/z 343 [M+H]⁺.

Пример 11

2-(2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол-4-ил)пропан-2-ол



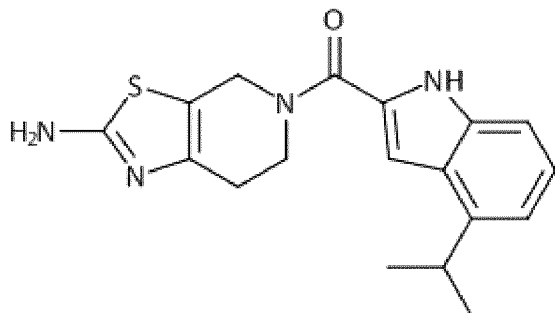
Rt (способ D) 2,55 мин, m/z 357 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (с, 1H), 7,35-7,24 (м, 1H), 7,19-7,03 (м, 3H), 6,86 (с, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,92-4,54 (м, 2H), 4,23-3,72 (м, 2H), 2,74-2,56 (м, 2H), 1,59 (с, 6H).

Пример 12

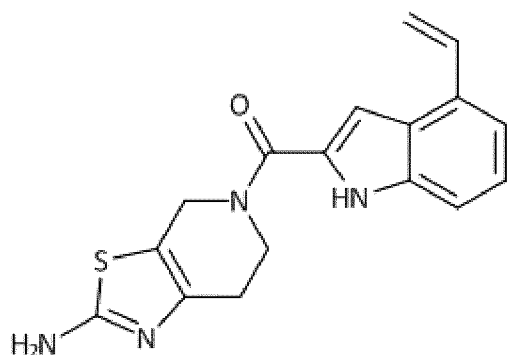
5-[4-(пропан-2-ил)-1Н-индол-2-карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-

с]пиридин-2-амин

Rt (способ D) 3,17 мин, m/z 341 [M+H]⁺.

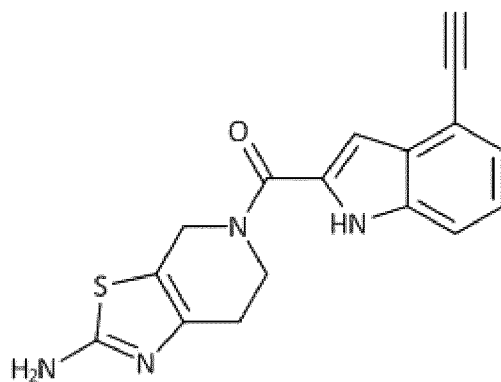
Пример 13

5-(4-этинил-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

Rt (способ D) 2,98 мин, m/z 325 [M+H]⁺.

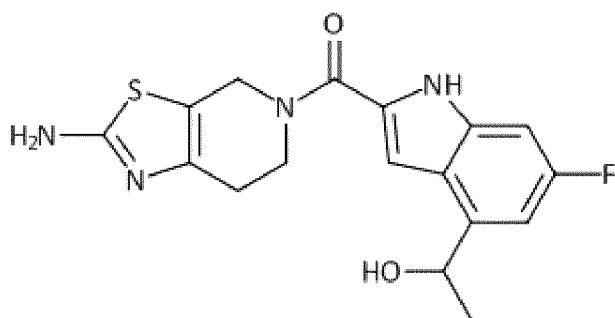
Пример 14

5-(4-этинил-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

Rt (способ D) 2,89 мин, m/z 323 [M+H]⁺.

Пример 15

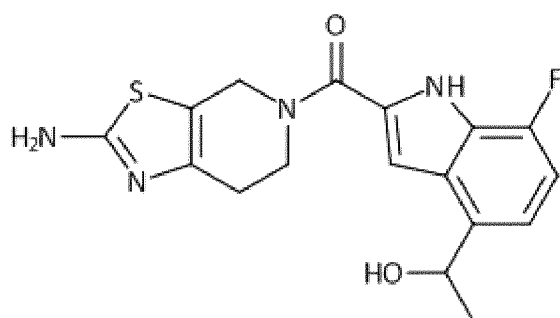
1-(2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-6-фтор-1Н-индол-4-ил)этан-1-ол



Rt (способ D) 2,55 мин, m/z 361 [M+H]⁺.

Пример 16

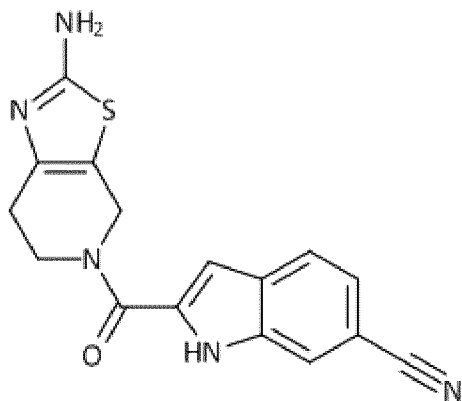
1-(2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-7-фтор-1Н-индол-4-ил)этан-1-ол



Rt (способ D) 2,5 мин, m/z 361 [M+H]⁺.

Пример 17

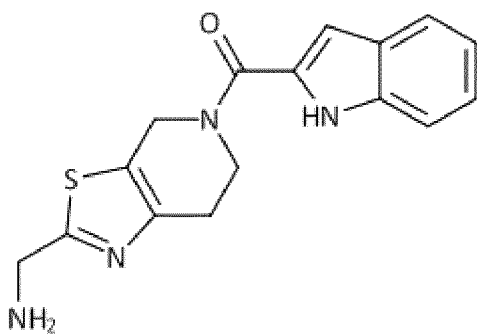
2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол-6-карбонитрил



Rt (способ D) 2,65 мин, m/z 324 [M+H]⁺.

Пример 18

[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метанамин

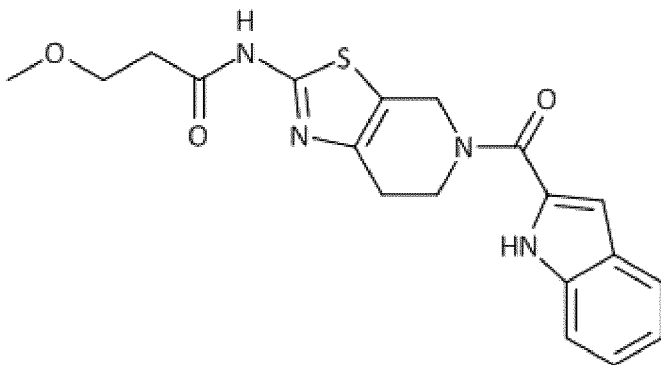


Rt (способ D) 2,64 мин, m/z 313 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,27-4,66 (м, 2H), 4,15-3,97 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 2H), 2,99-2,79 (м, 2H), 2,48-2,23 (м, 2H).

Пример 19

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-метоксипропанамид

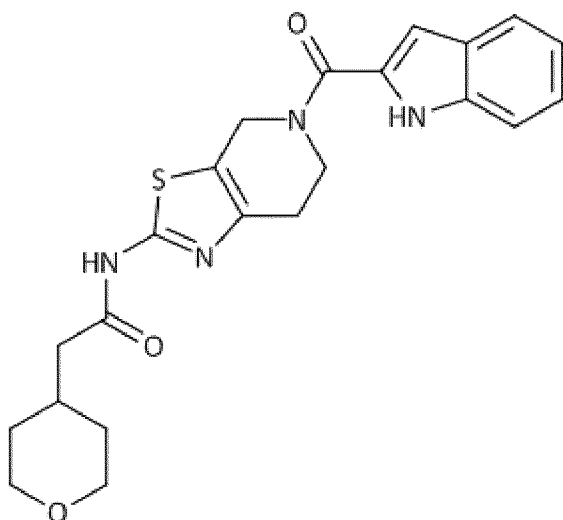


Rt (способ B) 2,99 мин, m/z 385 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,05 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,62 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,22 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,65 (т, $J=6,0$ Гц, 2H).

Пример 20

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(оксан-4-ил)ацетамид



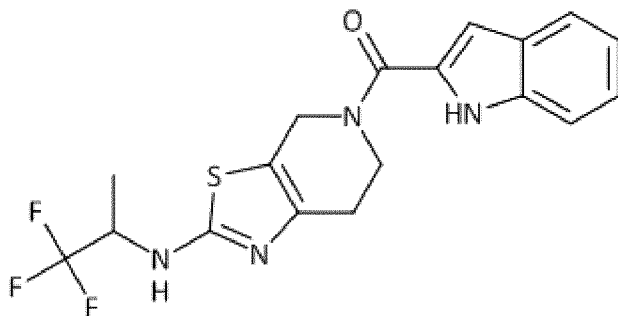
Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 425 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,12-4,66 (м, 2H), 4,16-3,96 (м, 2H), 3,89-3,74 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,94-2,74 (м, 2H), 2,35 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,05-1,88 (м, 1H), 1,54 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 1,29-1,15 (м, 3H).

Пример 21 - намеренно оставлен пустым

Пример 22

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

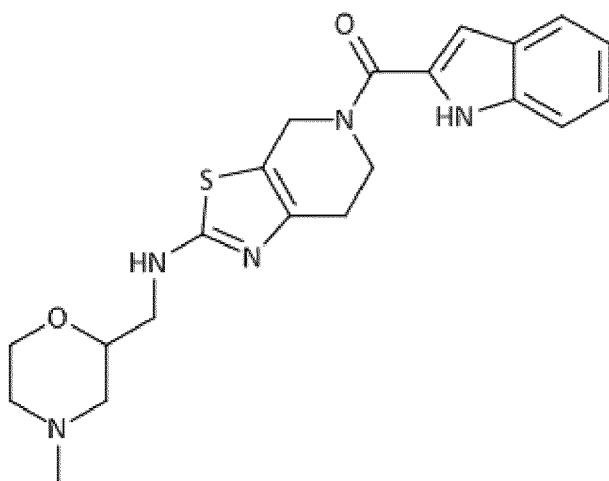


Rt (способ А) 3,4 мин, m/z 395 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,01 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 4,97-4,51 (м, 3H), 4,09-3,91 (м, 2H), 2,78-2,62 (м, 2H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 23

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(4-метилморфолин-2-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

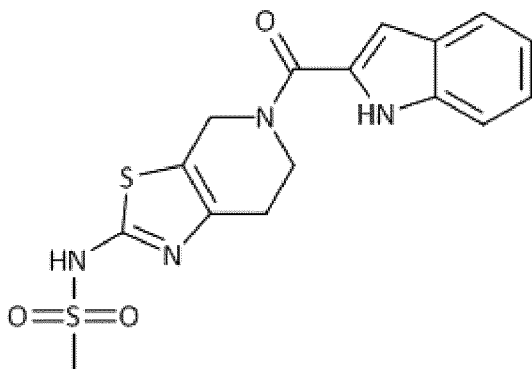


Rt (способ А) 2,95 мин, m/z 412 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,94-6,84 (м, 1H), 5,12-4,33 (м, 2H), 4,12-3,87 (м, 2H), 3,82-3,71 (м, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,47 (тд, $J=11,2, 2,6$ Гц, 1H), 3,24 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,74-2,61 (м, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,95 (тд, $J=11,3, 3,3$ Гц, 1H), 1,70 (т, $J=10,6$ Гц, 1H).

Пример 24

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метансульфонамид

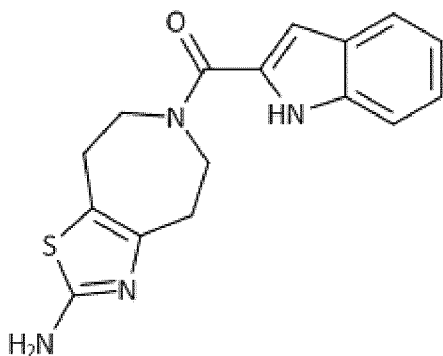


Rt (способ А) 2,37 мин, m/z 377 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,48 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,96-6,89 (м, 1H), 4,88-4,55 (м, 2H), 4,13-3,91 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,75-2,62 (м, 2H).

Пример 25

6-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H,8H-[1,3]тиазоло[4,5-d]азепин-2-амин

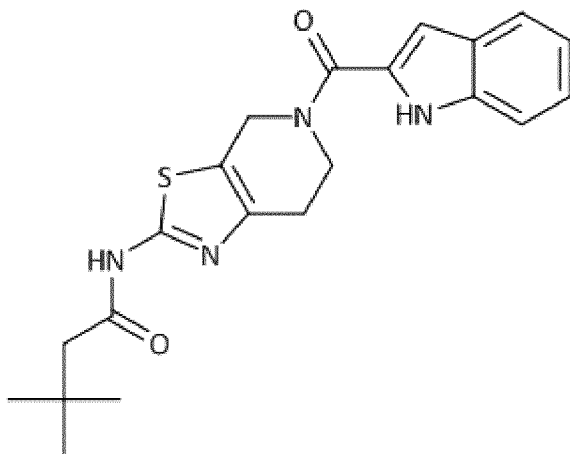


Rt (способ А) 2,88 мин, m/z 313 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,57 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,18 (ддд, $J=8,1, 6,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94-6,77 (м, 1H), 6,62 (с, 2H), 4,18-3,74 (м, 4H), 2,99-2,71 (м, 4H).

Пример 26

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3,3-диметилбутанамид

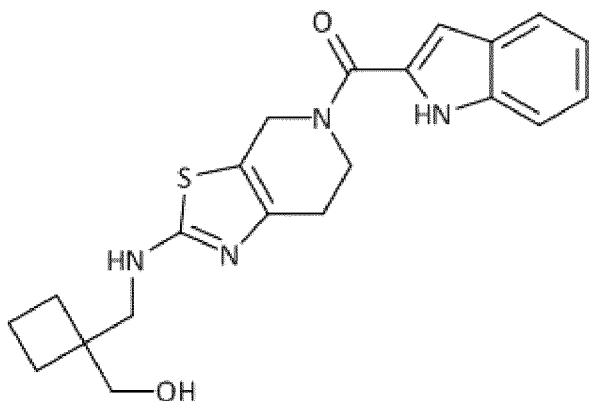


Rt (способ А) 3,5 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,95 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,16-4,65 (м, 2H), 4,11-3,99 (м, 2H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,29 (с, 2H), 0,99 (с, 9H).

Пример 27

[1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино} метил)циклобутил]метанол

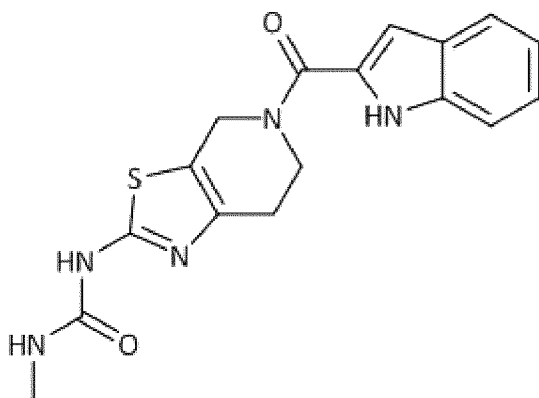


Rt (способ А) 3,22 мин, m/z 397 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,1, 7,1, 1,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,80 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,76-4,58 (м, 2H), 4,14-3,84 (м, 2H), 3,33-3,23 (м, 4H), 2,72-2,57 (м, 2H), 1,84-1,64 (м, 6H).

Пример 28

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-метилмочевина



Rt (способ В) 2,82 мин, m/z 356 [M+H]⁺.

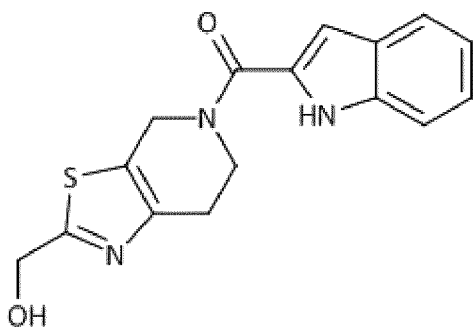
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 10,40 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,52-6,34 (м, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 2,89-2,62 (м, 5H).

Пример 29 - намеренно оставлен пустым

Пример 30 - намеренно оставлен пустым

Пример 31

[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метанол

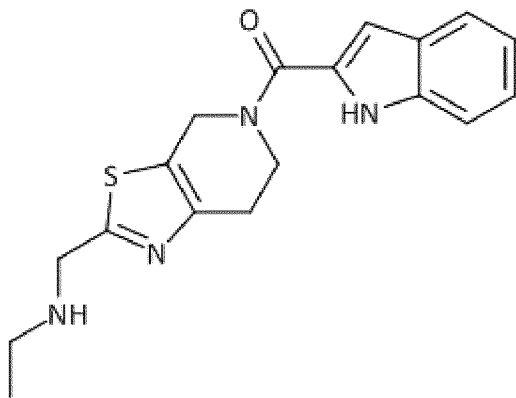


Rt (способ D) 2,72 мин, m/z 314 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,15-5,94 (м, 1H), 5,28-4,76 (м, 2H), 4,67 (с, 2H), 4,18-3,94 (м, 2H), 3,00-2,80 (м, 2H).

Пример 32

этил({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метил })амин

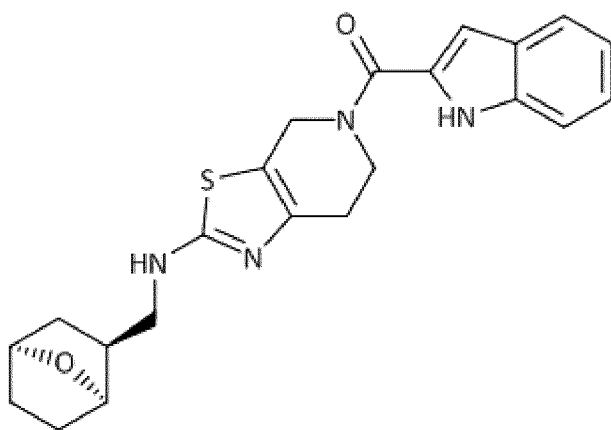


Rt (способ D) 2,92 мин, m/z 341 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,27-4,70 (м, 2H), 4,20-3,96 (м, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,00-2,80 (м, 2H), 2,59 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,02 (т, $J=7,0$ Гц, 3H) (NH совпадает с сигналом DMSO или воды).

Пример 33

(+/-)-*транс*-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{[(1R,2S,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

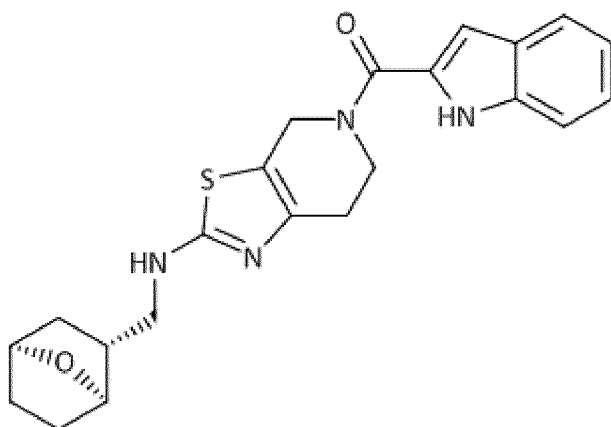


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 409 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=8,3, 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,08-4,52 (м, 2H), 4,50-4,38 (м, 2H), 4,10-3,90 (м, 2H), 3,30-3,26 (м, 1H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,73-2,59 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 1H), 1,81 (тдд, $J=11,4, 5,4, 2,6$ Гц, 1H), 1,76-1,68 (м, 1H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,50-1,35 (м, 2H), 0,97 (дд, $J=11,8, 5,2$ Гц, 1H).

Пример 34

(+/-)-*транс*-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{[(1R,2R,4S)-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

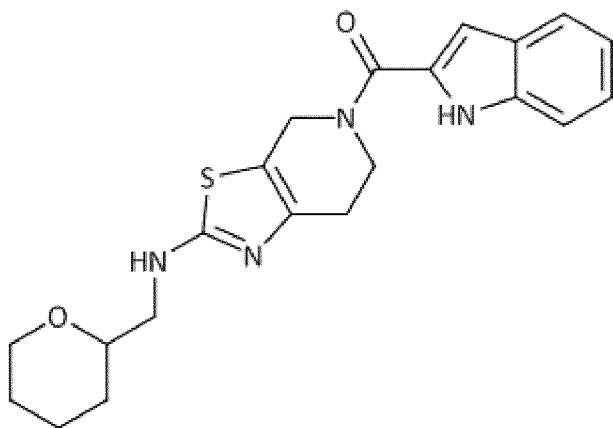


Rt (способ А) 3,21 мин, m/z 409 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,74-7,56 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,03-4,52 (м, 2H), 4,47 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,16-3,82 (м, 2H), 3,00 (ддд, $J=14,3, 9,0, 5,5$ Гц, 1H), 2,90 (дт, $J=12,8, 6,1$ Гц, 1H), 2,76-2,58 (м, 2H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,62-1,47 (м, 3H), 1,43-1,34 (м, 2H), 1,18-1,10 (м, 1H).

Пример 35

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксан-2-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

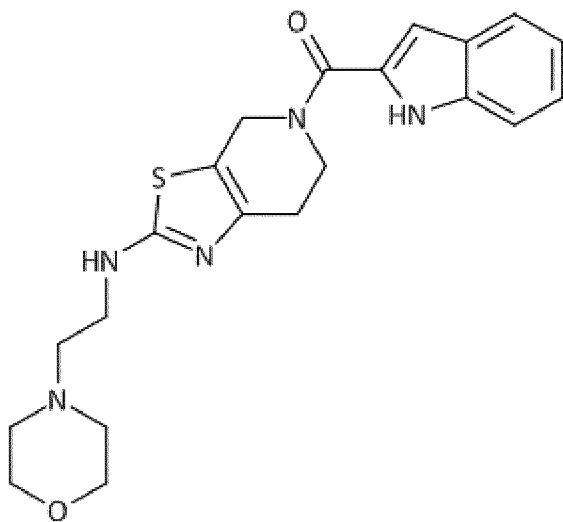


Rt (способ А) 3,32 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,95-4,54 (м, 2H), 4,08-3,91 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 2H), 3,27-3,11 (м, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,49-1,37 (м, 3H), 1,21-1,09 (м, 1H).

Пример 36

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[2-(морфолин-4-ил)этил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

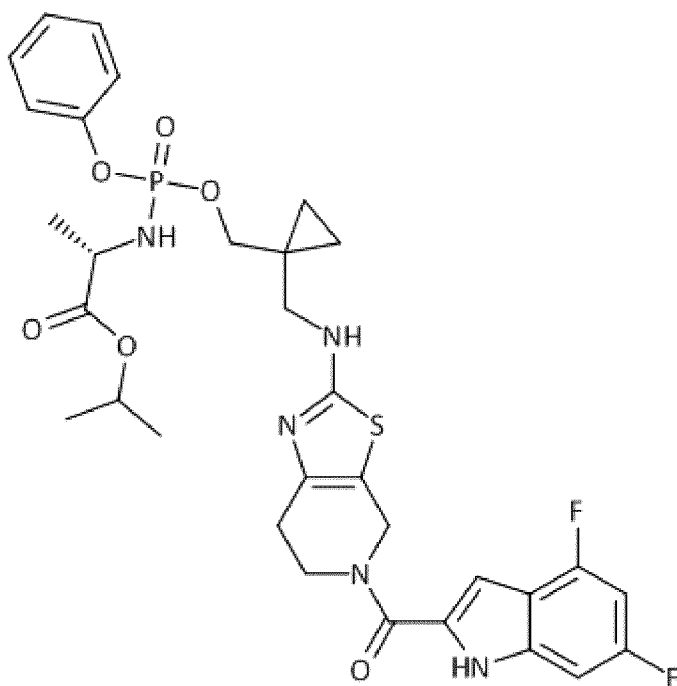


Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 412 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,97-4,50 (м, 2H), 4,08-3,89 (м, 2H), 3,64-3,51 (м, 4H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,72-2,62 (м, 2H), 2,46 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,42-2,34 (м, 4H).

Пример 37

пропан-2-ил-(2S)-2-[(1-([5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино)-метил)циклопропил]метокси}(фенокси)фосфорил)амино]пропаноат

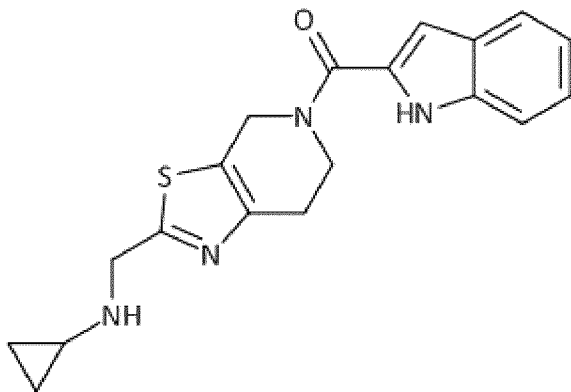


Rt (способ А) 3,78 мин, m/z 688 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,15 (м, 3H), 7,04 (м, 1H), 6,99-6,86 (м, 2H), 5,84 (м, 1H), 4,84 (м, 3H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,88-3,70 (м, 2H), 3,30-3,16 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 1,23-1,10 (м, 9H), 0,61-0,46 (м, 4H)

Пример 38

N-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метил}циклопропанамин

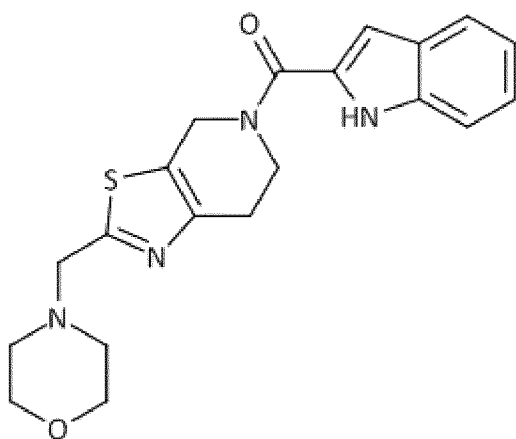


Rt (способ D) 3,08 мин, m/z 353 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,20-4,79 (м, 2H), 4,16-3,99 (м, 2H), 3,99-3,91 (м, 2H), 3,16-3,03 (м, 1H), 2,99-2,82 (м, 2H), 2,22-2,13 (м, 1H), 0,41-0,33 (м, 2H), 0,32-0,24 (м, 2H).

Пример 39

2-{2-[(морфолин-4-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

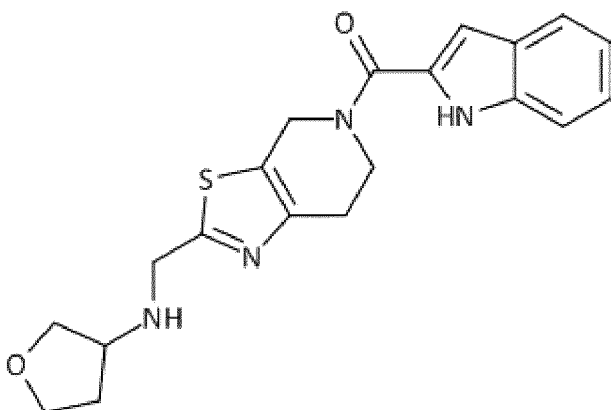


Rt (способ D) 2,96 мин, m/z 383 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,34-4,61 (м, 2H), 4,18-3,94 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 3,67-3,51 (м, 4H), 3,04-2,80 (м, 2H), 2,50-2,46 (м, 4H).

Пример 40

N-{{5-((1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)метил}оксолан-3-амин

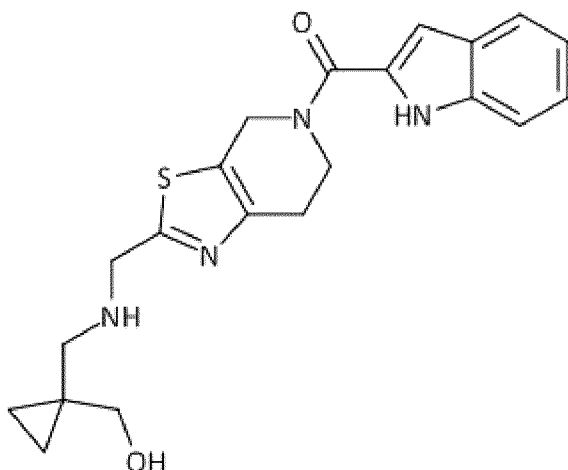


Rt (способ D) 2,82 мин, m/z 383 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 5,28-4,54 (м, 2H), 4,18-3,99 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,77 (кв, J=7,4 Гц, 1H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,43 (дд, J=8,6, 4,1 Гц, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 3,00-2,74 (м, 3H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,73-1,62 (м, 1H).

Пример 41

{1-[(5-((1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)метил)аминометил]циклопропил}метанол

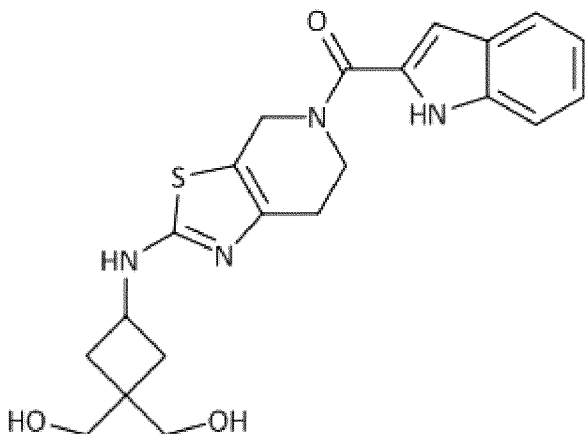


Rt (способ D) 2,88 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,22-4,79 (м, 2H), 4,65-4,32 (м, 1H), 4,16-3,95 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 2,99-2,79 (м, 2H), 2,56 (с, 2H), 0,38-0,27 (м, 4H).

Пример 42

[1-(гидроксиметил)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил]метанол

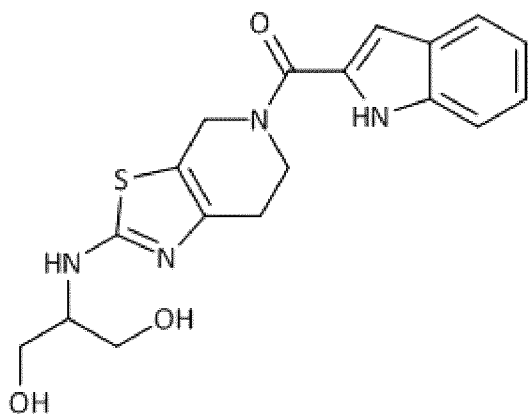


Rt (способ A) 2,8 мин, m/z 413 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,68 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,00-4,54 (м, 3H), 4,50 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,10-3,87 (м, 3H), 3,39 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 3,30 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,76-2,58 (м, 2H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,77-1,65 (м, 2H).

Пример 43

2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1,3-диол

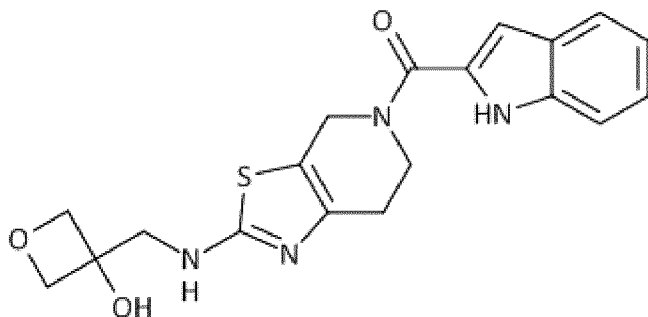


Rt (способ D) 2,61 мин, m/z 373 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 1H), 5,10-4,43 (м, 4H), 4,12-3,84 (м, 2H), 3,71-3,60 (м, 1H), 3,49 (т, $J=5,3$ Гц, 4H), 2,75-2,60 (м, 2H).

Пример 44

3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)оксетан-3-ол

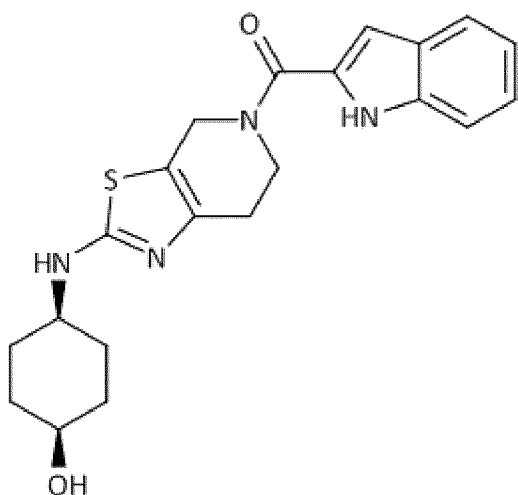


Rt (способ A) 2,82 мин, m/z 385 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,67 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,14-4,53 (м, 2H), 4,41 (кв, $J=6,4$ Гц, 4H), 4,14-3,83 (м, 2H), 3,55 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,77-2,59 (м, 2H).

Пример 45

(1s,4s)-4-{{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

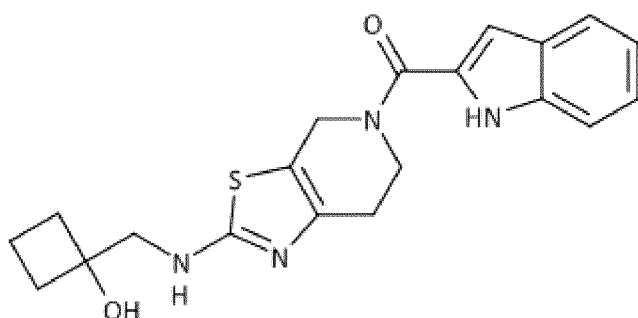


Rt (способ В) 2,43 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,02-4,48 (м, 2H), 4,40 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 4,07-3,87 (м, 2H), 3,73-3,60 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 1H), 2,74-2,58 (м, 2H), 1,72-1,42 (м, 8H).

Пример 46

1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол



Стадия 1: К раствору 1-(аминометил)циклобутан-1-ола (3 г, 29,7 ммоль) в THF (100 мл) по каплям добавляли бензоилизотиоцианат (3,99 мл, 29,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Полученный желтый твердый остаток растворяли в метаноле (100 мл) и воде (100 мл), и добавляли карбонат калия (4,30 г, 31,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли силикагель, и концентрировали смесь. Путем очистки методом флэш-хроматографии (80 г силикагеля, DCM/аммиак в метаноле (0-10%)) получали целевой продукт, 1-((1-гидроксициклобутил)метил)тиомочевину (3,49 г, выход 73%).

Стадия 2: К суспензии 1-((1-гидроксициклобутил)метил)тиомочевины (3,49 г, 21,78 ммоль) в абсолютном этаноле (100 мл) добавляли *трет*-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (6,06 г, 21,78 ммоль). Добавляли бикарбонат натрия (2,74 г, 32,7 ммоль), и нагревали смесь до 80°C. Спустя 2 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры и

фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества. Неочищенное вещество растворяли в смеси дихлорметан/метанол, добавляли силикагель, и выпаривали растворители. Путем очистки методом флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% метанол в дихлорметане) получали целевой продукт, *трет*-бутил-2-(((1-гидроксициклобутил)метил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат, в виде белого твердого вещества (6,71 г, выход 91%).

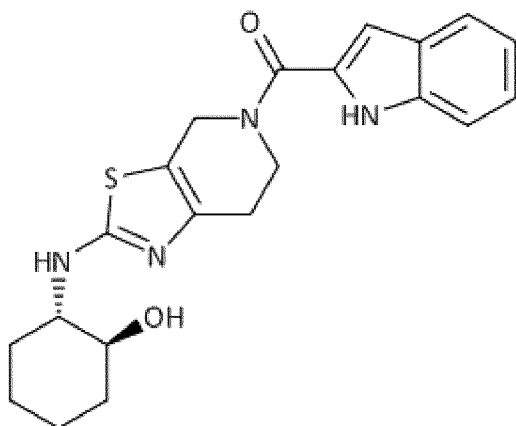
Стадия 3: К *трет*-бутил-2-(((1-гидроксициклобутил)метил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилату (5,2 г, 15,32 ммоль) добавляли HCl в диоксане (50 мл, 200 ммоль), и перемешивали полученную суспензию при к.т. в течение 1 ч. Смесь фильтровали, собранное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и добавляли к предварительно перемешанному (10 мин) раствору 1Н-индол-2-карбоновой кислоты (2,469 г, 15,32 ммоль), триэтиламина (8,54 мл, 61,3 ммоль), аза-НОВт (0,209 г, 1,532 ммоль) и EDC (3,08 г, 16,08 ммоль) в дихлорметане (80 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 19 ч. Смесь промывали нас. водн. раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой концентрировали досуха, растворяли в этилацетате и этаноле и снова концентрировали досуха. Остаток растворяли в этилацетате и этаноле, добавляли силикагель, и выпаривали растворители. Продукт очищали двумя партиями методом флэш-хроматографии с получением целевого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (4,7 г). Твердое вещество растворяли в этаноле и концентрировали досуха. Желтый твердый остаток дополнительно очищали путем растирания с горячим этанолом, собирали путем фильтрования и сушили в условиях вакуума с получением целевого продукта, (2-(((1-гидроксициклобутил)метил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанона, в виде белого твердого вещества (3,35 г, выход 57%).

Rt (способ В) 2,5 мин, m/z 383 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1Н), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,47-7,39 (м, 2Н), 7,23-7,16 (м, 1Н), 7,09-7,02 (м, 1Н), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1Н), 5,28 (с, 1Н), 4,73 (с, 2Н), 4,09-3,82 (м, 2Н), 2,77-2,56 (м, 2Н), 2,05-1,85 (м, 4Н), 1,62 (кв, $J=9,7$ Гц, 1Н), 1,46 (h, $J=9,1$ Гц, 1Н).

Пример 47

(1S,2S)-2-{[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

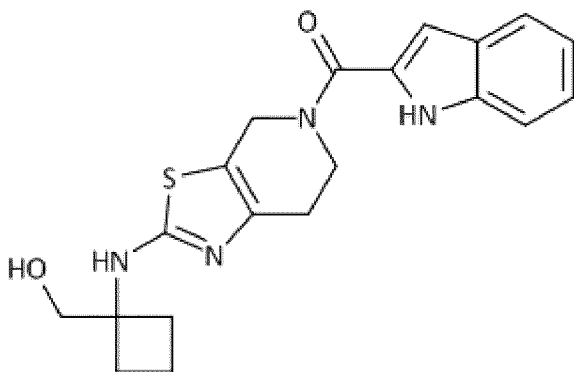


Rt (способ А) 2,51 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,04-4,42 (м, 3H), 4,07-3,88 (м, 2H), 3,33-3,24 (м, 2H), 2,75-2,59 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 1H), 1,67-1,50 (м, 2H), 1,31-1,07 (м, 4H).

Пример 48

(1-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

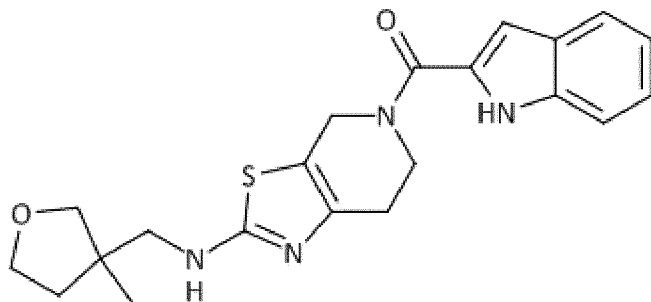


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 383 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,96 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,91-4,58 (м, 2H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,62 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,73-2,58 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 4H), 1,87-1,63 (м, 2H).

Пример 49

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(3-метилоксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,16 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

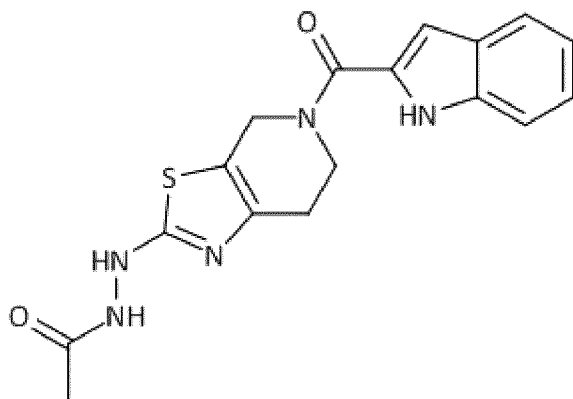
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 4,98-4,53 (м, 2H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,80-3,67 (м, 2H), 3,55 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,71-2,60 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,61-1,51 (м, 1H), 1,06 (с, 3H).

Примеры 50-57 - намеренно оставлены пустыми

Пример 58

N'-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

ил]ацетогидразид

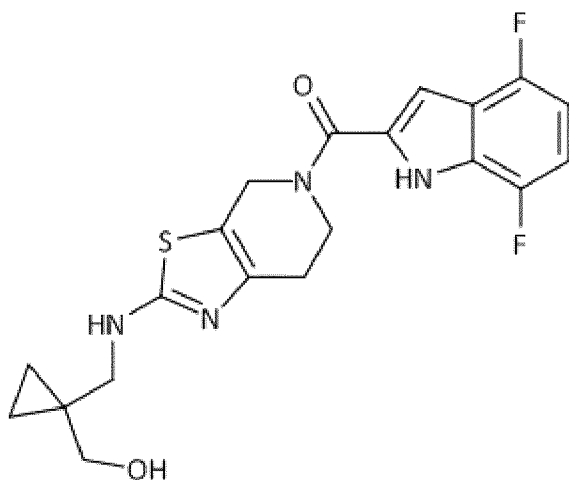


Rt (способ А) 2,71 мин, m/z 356 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 10,08 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,19 (ддд, $J=8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,11-4,54 (м, 2H), 4,32-3,70 (м, 2H), 2,85-2,67 (м, 2H), 1,87 (с, 3H).

Пример 59

[1-({[5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

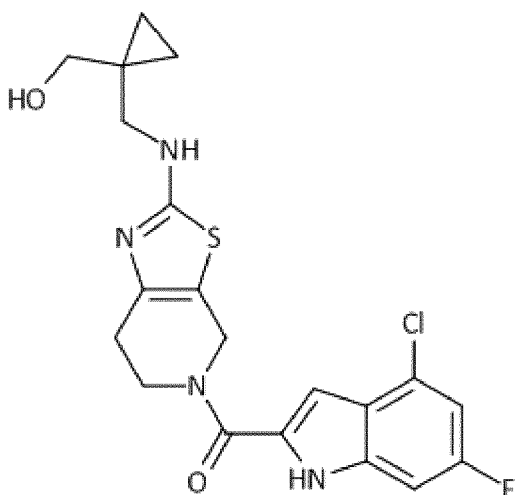


Rt (способ В) 2,54 мин, m/z 419 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,47 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,06-6,97 (м, 1H), 6,94 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,86-6,75 (м, 1H), 4,66 (с, 3H), 3,92 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,30-3,16 (м, 4H), 2,63 (с, 2H), 0,49-0,27 (м, 4H).

Пример 60

[1-({[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

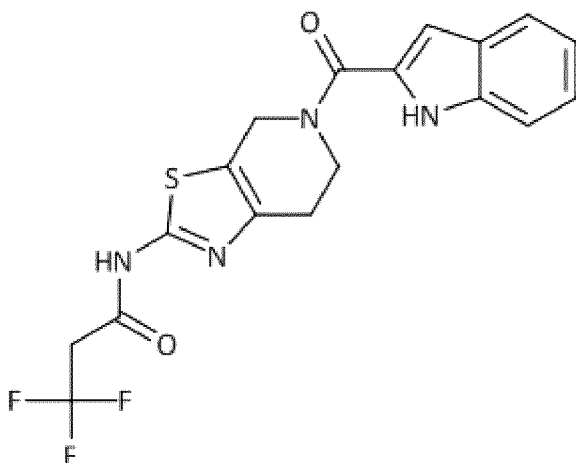


Rt (способ В) 2,70 мин, m/z 435/437 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,17 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,14-4,35 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 3,25 (дд, $J=18,1, 3,9$ Гц, 4H), 2,64 (с, 2H), 0,47-0,29 (м, 4H).

Пример 61

3,3,3-трифтор-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пропанамид

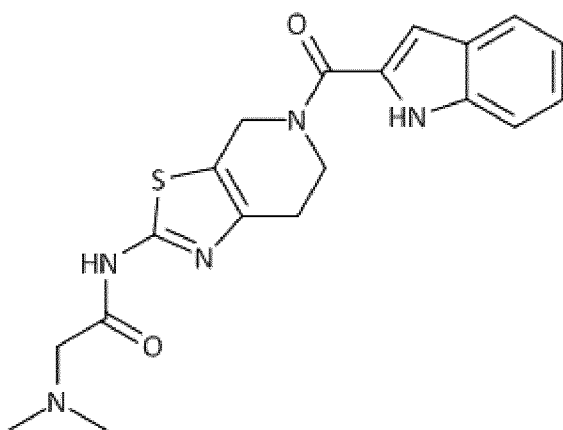


Rt (способ А) 3,19 мин, m/z 409 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,44 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,09-4,74 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,63 (кв, $J=11,1$ Гц, 2H), 2,84 (с, 2H).

Пример 62

2-(диметиламино)-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]ацетамид

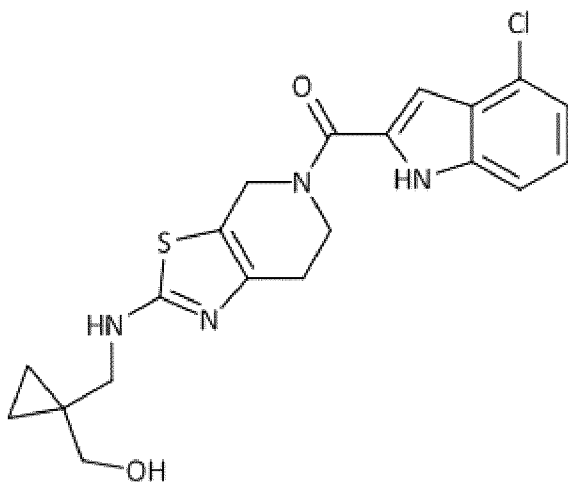


Rt (способ А) 3,00 мин, m/z 384 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,93-11,67 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,11-4,74 (м, 2H), 4,19-3,91 (м, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,92-2,76 (м, 2H), 2,25 (с, 6H).

Пример 63

[1-({[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

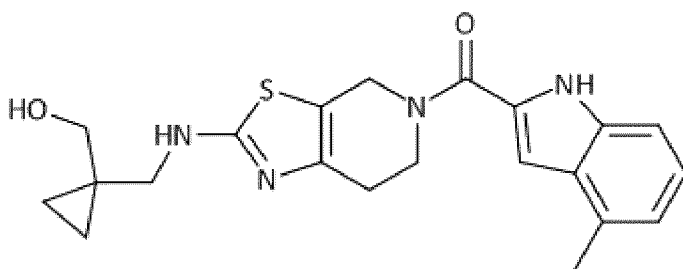


Rt (способ В) 2,62 мин, m/z 417/419 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,13-4,37 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 3,25 (дд, $J=19,0, 5,7$ Гц, 4H), 2,64 (с, 2H), 0,52-0,21 (м, 4H).

Пример 64

[1-({[5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол



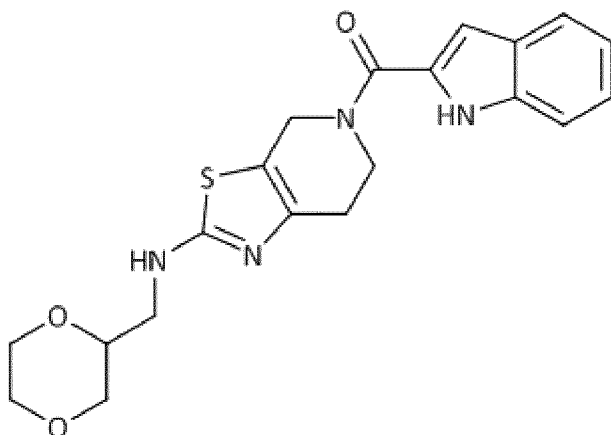
Rt (способ B) 2,52 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 6,84 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,21-4,41 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,25 (дд, $J=18,9, 5,7$ Гц, 4H), 2,65 (с, 2H), 0,51-0,25 (м, 4H).

Пример 65 - намеренно оставлен пустым

Пример 66

N-[(1,4-диоксан-2-ил)метил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

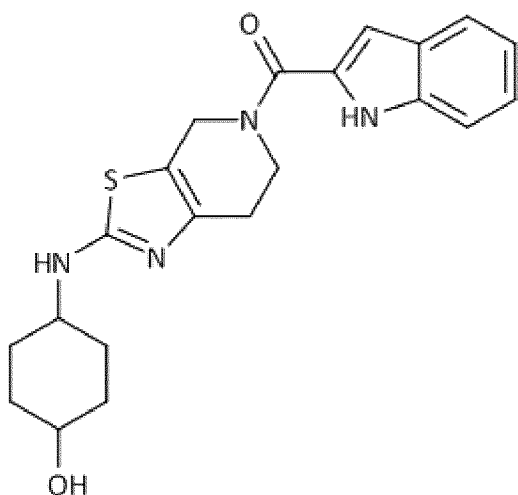


Rt (способ D) 2,94 мин, m/z 399 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,58 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,93-6,84 (м, 1H), 5,12-4,37 (м, 2H), 4,18-3,84 (м, 2H), 3,77-3,52 (м, 5H), 3,45 (тд, $J=10,8, 2,4$ Гц, 1H), 3,29-3,15 (м, 3H), 2,77-2,58 (м, 2H).

Пример 67

4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

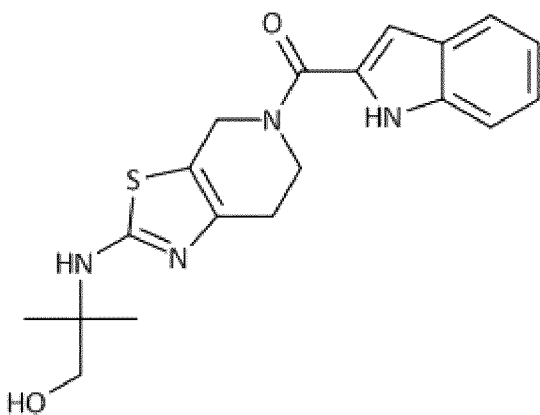


Rt (способ А) 2,94 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,12-4,36 (м, 3H), 4,20-3,82 (м, 2H), 3,46-3,35 (м, 2H), 2,75-2,57 (м, 2H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,29-1,12 (м, 4H).

Пример 68

2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2-метилпропан-1-ол

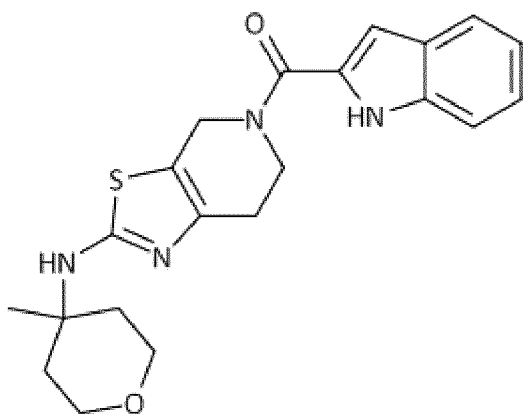


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 371 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 7,05 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 5,09 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,87-4,59 (м, 0H), 4,05-3,89 (м, 2H), 3,48 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,74-2,59 (м, 2H), 1,25 (с, 6H).

Пример 69

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(4-метилоксан-4-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

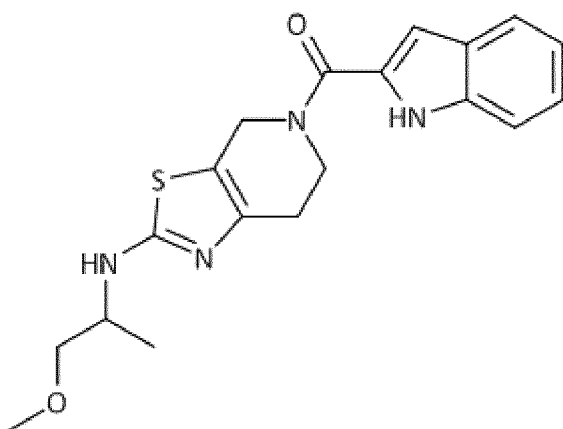


Rt (способ А) 3,28 мин, m/z 397 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 5,05-4,56 (м, 2H), 4,07-3,85 (м, 2H), 3,62-3,49 (м, 4H), 2,75-2,57 (м, 2H), 2,19-2,06 (м, 2H), 1,60-1,47 (м, 2H), 1,37 (с, 3H).

Пример 70

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(1-метоксипропан-2-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

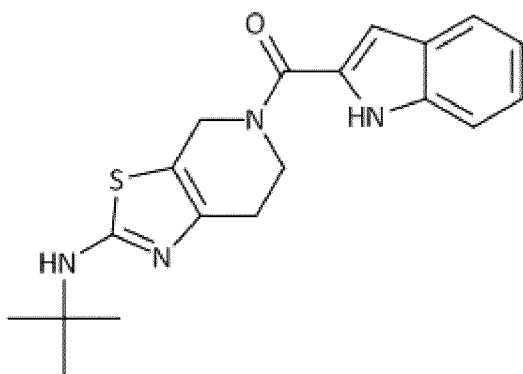


Rt (способ А) 3,17 мин, m/z 371 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,01-4,46 (м, 2H), 4,09-3,91 (м, 2H), 3,91-3,79 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 4H), 2,72-2,59 (м, 2H), 1,12 (д, $J=6,6$ Гц, 3H).

Пример 71

N-*трет*-бутил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

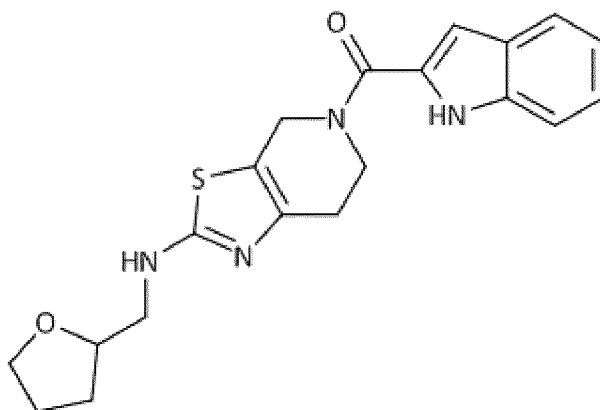


Rt (способ А) 3,55 мин, m/z 355 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,06-4,49 (м, 2H), 4,08-3,89 (м, 2H), 2,77-2,60 (м, 2H), 1,33 (с, 9H).

Пример 72

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-2-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

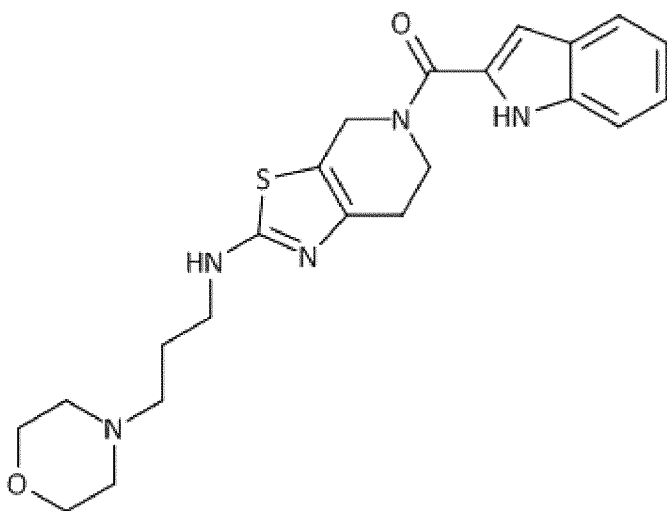


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 383 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,09-4,38 (м, 2H), 4,08-3,88 (м, 3H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,62 (кв, J=7,4 Гц, 1H), 3,25 (кв, J=5,6 Гц, 2H), 2,75-2,59 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,86-1,71 (м, 2H), 1,59-1,49 (м, 1H).

Пример 73

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

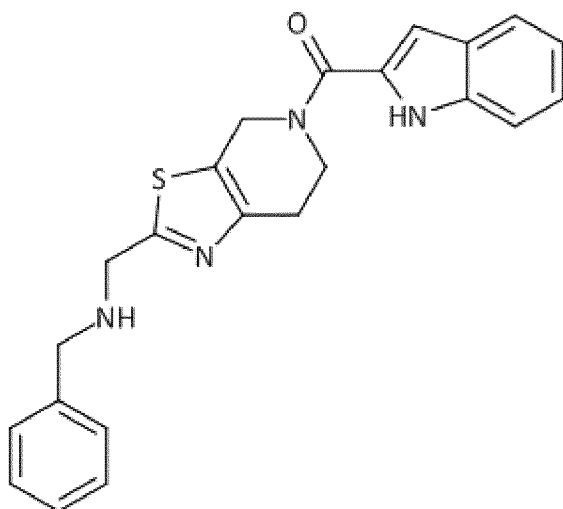


Rt (способ D) 2, 91 мин, m/z 426 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,14 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,06-4,45 (м, 2H), 4,13-3,89 (м, 2H), 3,64-3,49 (м, 4H), 3,20 (кв, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,79-2,59 (м, 2H), 2,41-2,23 (м, 6H), 1,68 (пент, $J=6,9$ Гц, 2H).

Пример 74

бензил({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]метил})амин

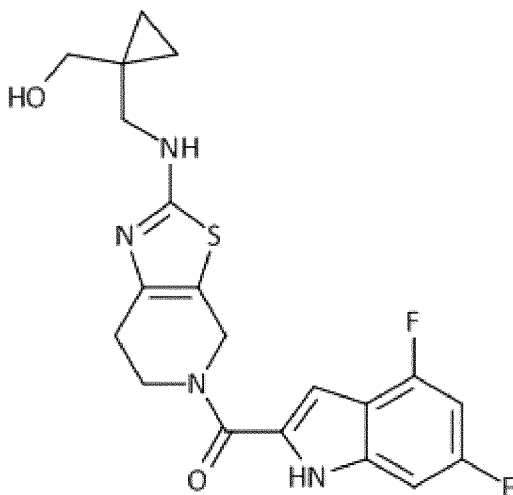


Rt (способ D) 3, 42 мин, m/z 403 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 4H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,32-4,66 (м, 2H), 4,15-3,96 (м, 2H), 3,95-3,85 (м, 2H), 3,82-3,70 (м, 2H), 3,26-3,09 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 2H).

Пример 75

[1-({[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)циклопропил]метанол

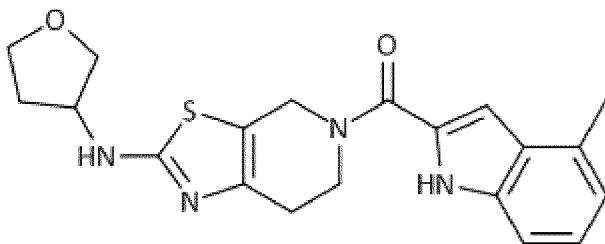


Rt (способ В) 2, 58 мин, m/z 419 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=9,3, 2,0$ Гц, 1H), 7,00-6,83 (м, 2H), 5,15-4,32 (м, 3H), 3,96 (с, 2H), 3,25 (дд, $J=19,1, 5,2$ Гц, 4H), 2,72-2,57 (м, 2H), 0,47-0,30 (м, 4H).

Пример 76

5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-(оксолан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

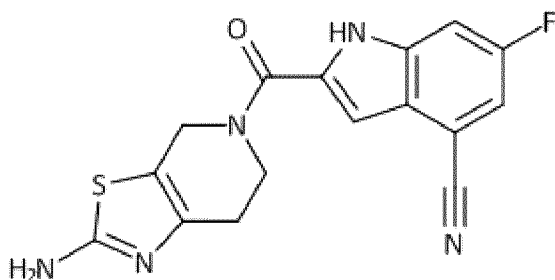


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(4-метил-1H-индол-2-ил)метанону (0,035 г, 0,093 ммоль) добавляли тетрагидрофуран-3-амин (0,5 мл, 5,81 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем при 70°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали в условиях пониженного давления, очищали методом хроматографии на силикагеле, а затем снова очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,003 г, выход 8%)

Rt (способ А) 3,09 мин, m/z 383 $[M+H]^+$.

Пример 77

2-{2-амино-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-6-фтор-1H-индол-4-карбонитрил

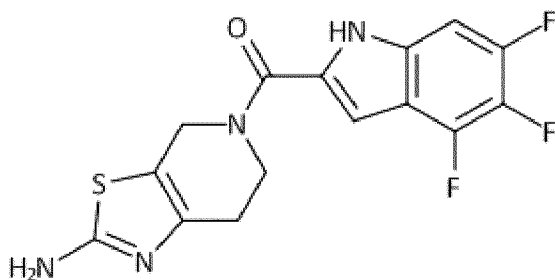


К 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,147 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0615 г, 0,162 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0335 г, 0,147 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,123 мл, 0,882 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,032 г, выход 60%).

Rt (способ А) 2,89 мин, m/z 342 $[M+H]^+$.

Пример 78

5-(4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

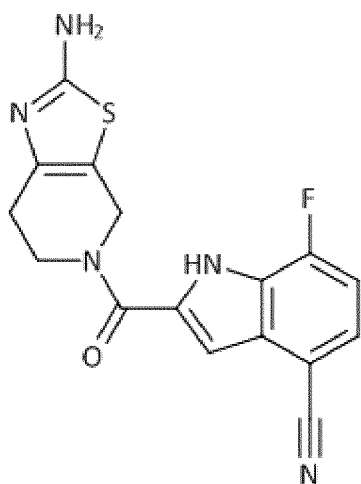


К 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,139 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0583 г, 0,153 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0318 г, 0,139 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,117 мл, 0,837 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,027 г, выход 55%).

Rt (способ А) 3,09 мин, m/z 353 $[M+H]^+$.

Пример 79

2-{2-амино-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-7-фтор-1H-индол-4-карбонитрил

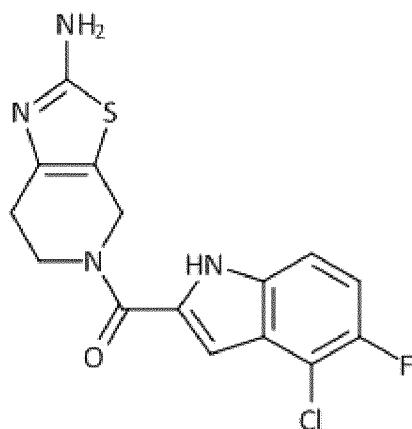


К 4-циано-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,147 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0615 г, 0,162 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0335 г, 0,147 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,123 мл, 0,882 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,029 г, выход 59%).

Rt (способ А) 2,80 мин, m/z 342 $[M+H]^+$.

Пример 80

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

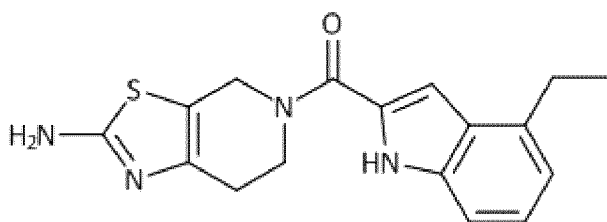


К 4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0587 г, 0,154 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0320 г, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,117 мл, 0,843 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,015 г, выход 49%).

Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 351/353 $[M+H]^+$.

Пример 81

5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

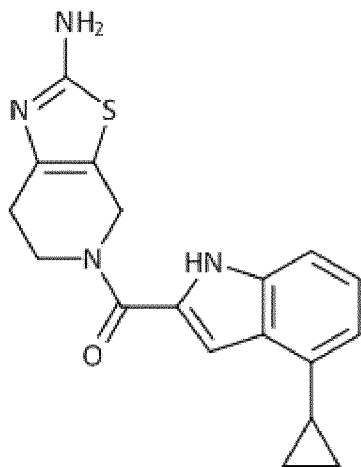


К 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,159 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0663 г, 0,174 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0362 г, 0,159 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,133 мл, 0,951 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,031 г, выход 60%).

Rt (способ А) 3,11 мин, m/z 327 $[M+H]^+$.

Пример 82

5-(4-циклопропил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

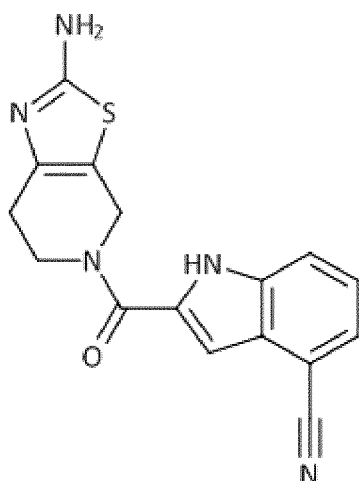


К 4-циклопропил-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,149 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0624 г, 0,164 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0340 г, 0,149 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,125 мл, 0,895 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,031 г, выход 61%).

Rt (способ А) 3,11 мин, m/z 339 $[M+H]^+$.

Пример 83

5-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

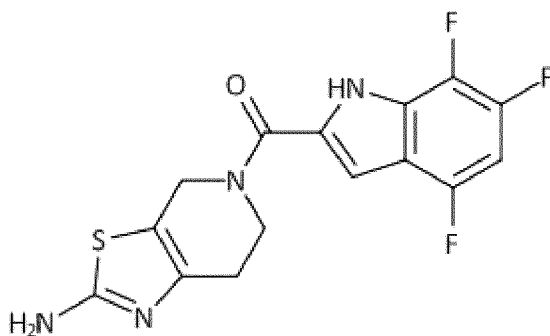


К 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,161 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0674 г, 0,177 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амина дигидрохлорид (0,0368 г, 0,161 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,135 мл, 0,967 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,030 г, выход 58%).

Rt (способ А) 2,78 мин, m/z 324 $[M+H]^+$.

Пример 84

5-(4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



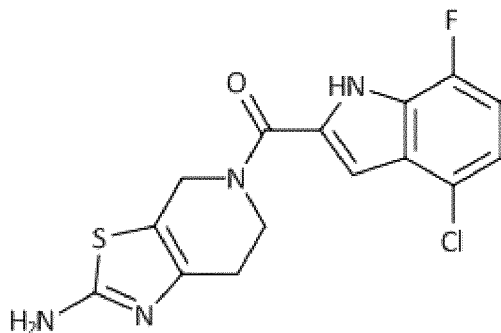
К 4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,139 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0583 г, 0,153 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амина дигидрохлорид (0,0318 г, 0,139 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,117 мл, 0,837 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,035 г, выход 71%).

Rt (способ А) 3,04 мин, m/z 353 $[M+H]^+$.

Пример 85

5-(4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-

2-амин

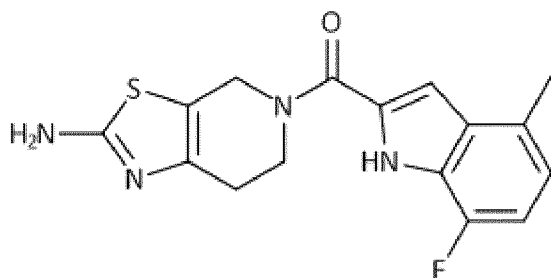


К 4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,140 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0587 г, 0,154 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0320 г, 0,140 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,117 мл, 0,837 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,032 г, выход 66%).

Rt (способ А) 3,09 мин, m/z 351/353 $[M+H]^+$.

Пример 86

5-(7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

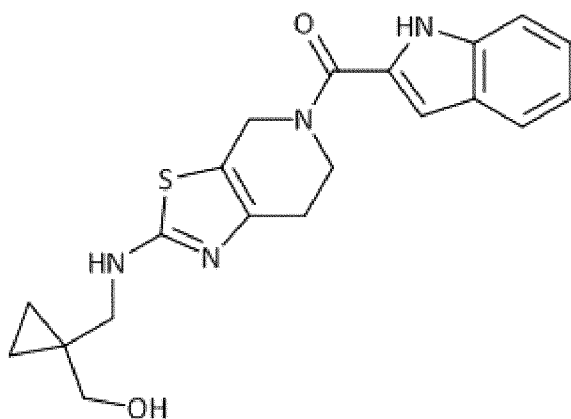


К 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,030 г, 0,155 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (0,0650 г, 0,171 ммоль). Полученный прозрачный желтый раствор перемешивали при к.т. в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0354 г, 0,155 ммоль) в DMF (1 мл) и триэтиламин (0,130 мл, 0,932 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли воду (1 мл). Полученный раствор очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,032 г, выход 61%).

Rt (способ А) 3,01 мин, m/z 331 $[M+H]^+$.

Пример 87

[1-(5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино} метил]циклопропил]метанол

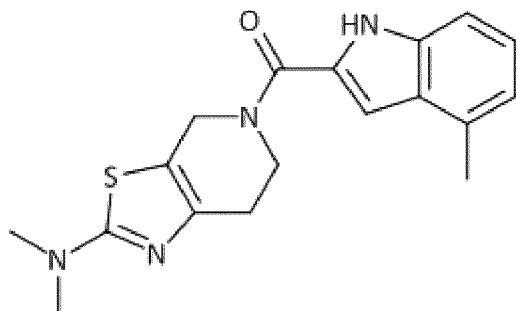


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли (1-(аминометил)циклопропил)метанол (0,653 мл, 6,87 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 72 ч. Добавляли DMSO (2 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC с кислой подвижной фазой (дважды) с получением целевого продукта (0,0149 г, выход 47%)

Rt (способ А) 3,00 мин, m/z 383 [M+H]⁺.

Пример 88

N, N-диметил-5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-2-амин

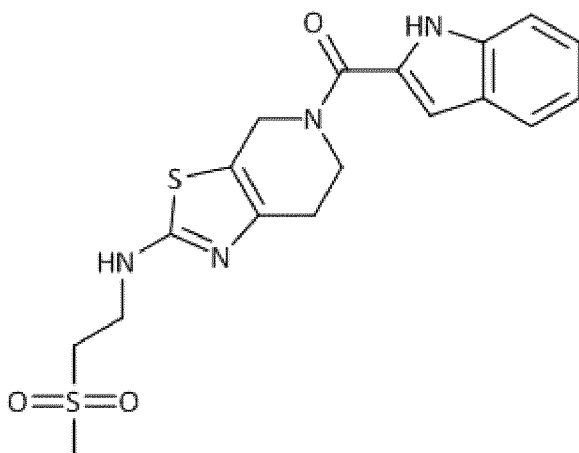


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(4-метил-1Н-индол-2-ил)метанону (0,035 г, 0,093 ммоль) добавляли тетрагидрофуран-3-амин (0,500 мл, 5,81 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 72 ч, затем концентрировали в условиях пониженного давления и очищали методом хроматографии на силикагеле с получением целевого продукта (0,011 г, выход 33%)

Rt (способ А) 3,32 мин, m/z 341 [M+H]⁺.

Пример 89

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(2-метансульфонилэтил)-4H,5H,6H,7H-
[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

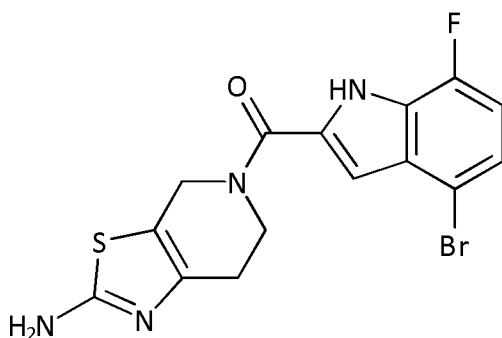


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли 2-(метилсульфонил)этан-1-амин (1,001 мл, 9,94 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 7 суток. Добавляли DMSO (4 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0051 г, выход 15%)

Rt (способ А) 3,56 мин, m/z $[M+H]^+$ 405.

Пример 90

5-(4-бром-7-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

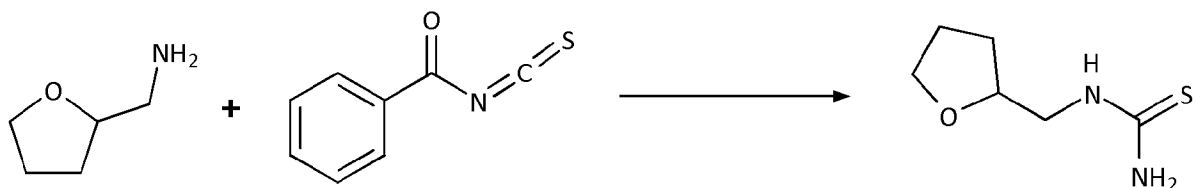


К 4-бром-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоте (0,0339 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Затем, добавляли HATU (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Добавляли воду (40 мл), и собирали неочищенный продукт путем фильтрования. Остаток растворяли в DMSO (5 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0176 г, выход 34%).

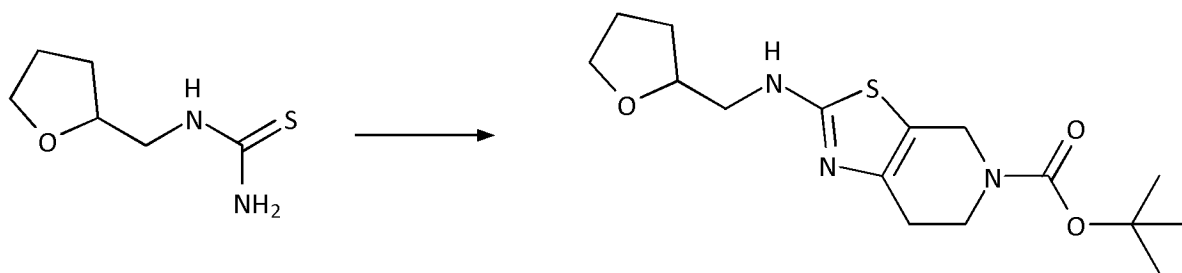
Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 395/397 $[M+H]^+$.

Пример 91

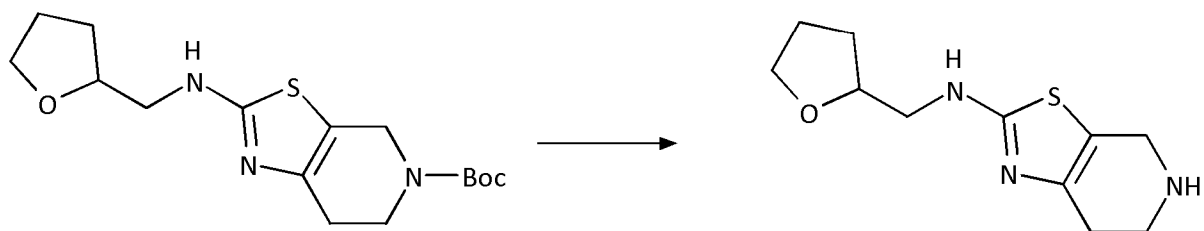
5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



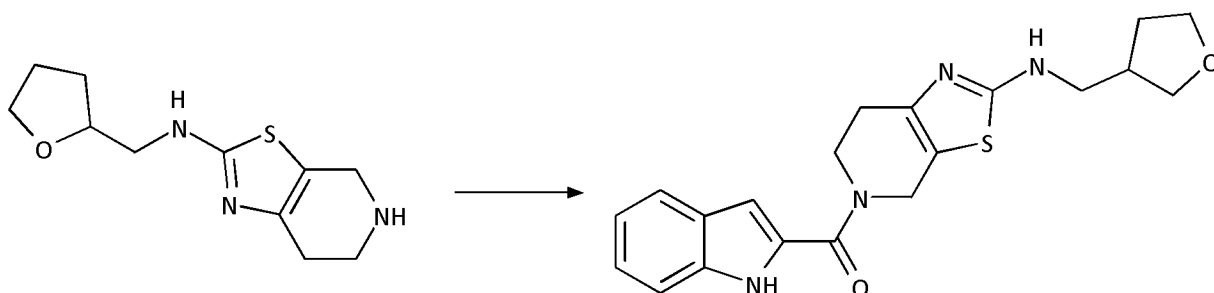
Стадия 1: К охлажденному (баня со льдом) раствору (тетрагидрофуран-3-ил)метанамина (9,6 г, 95 ммоль) в безводном THF (150 мл) в атмосфере аргона добавляли бензоилизотиоцианат (12,80 мл, 95 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток суспендировали в метаноле (150 мл) и воде (150 мл), и добавляли карбонат калия (13,77 г, 100 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в условиях пониженного давления с соупариванием с этилацетатом. Полученное твердое вещество суспендировали в 1:1 DCM/MeOH (150 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали методом флэш-хроматографии на силикагеле (1%-10% метанол в DCM, 500 г силикагеля) с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (7,20 г, выход 47%).



Стадия 2: К раствору *трет*-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (12,50 г, 44,9 ммоль), 1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)тиомочевина (7,2 г, 44,9 ммоль) в абсолютном этаноле (250 мл) добавляли бикарбонат натрия (5,66 г, 67,4 ммоль). Затем, смесь нагревали до температуры возгонки и перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали и концентрировали в условиях пониженного давления. Неочищенный продукт распределяли между EtOAc (200 мл) и 5% лимонной кислотой (300 мл). Слои разделяли, и экстрагировали водную фазу EtOAc (200 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в условиях пониженного давления с получением 12,79 г целевого продукта (12,79 г, выход 79%).



Стадия 3: К раствору *трет*-бутил-2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (12,79 г, 35,4 ммоль) в диоксане (40 мл) добавляли HCl (40 мл, 4M раствор в диоксане, 160 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали в условиях пониженного давления. Полученное твердое вещество растирали с DIPE (200 мл) и собирали путем фильтрования. Твердое вещество промывали дополнительным количеством DIPE, а затем сушили с получением целевого продукта в виде дигидрохлорида (10,4 г, выход 94%).



Стадия 4: К суспензии N-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (10,4 г, 33,3 ммоль) в безводном DMF (40,0 мл) добавляли триэтиламин (23,15 мл, 167 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин.

В это время, к охлажденному (0°C) раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (5,37 г, 33,3 ммоль) в безводном DMF (40 мл) добавляли HATU (13,93 г, 36,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем, добавляли предварительно полученную смесь амина и основания, и перемешивали смесь дополнительно в течение 2 ч при 0°C.

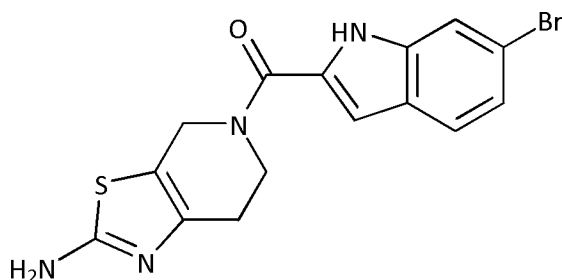
Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, вливали в воду (500 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом (300 мл, затем 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали, затем очищали методом колоночной флэш-хроматографии (500 г силикагеля, 2%-10% этанол в этилацетате) с получением целевого продукта в виде не совсем белого твердого вещества (9,5 г, содержащие 1,1 масс.% EtOAc и 0,8 масс.% DMF). Остатки растворителя удаляли путем растворения твердого вещества в кипящем этаноле, и вливали смесь в холодную воду. Полученное твердое вещество кристаллизовалось при отстаивании, его собирали путем фильтрования, а затем сушили в условиях вакуума (7,9 г, выход 62%).

Rt (способ A) 3,28 мин, m/z 383 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,74-11,54 (м, 1H), 7,79-7,52 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,02-4,46 (м, 2H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,89-3,51 (м, 3H), 3,27-3,09 (м, 2H), 2,73-2,65 (м, 2H), 2,59-2,39 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H).

Пример 92

5-(6-бром-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

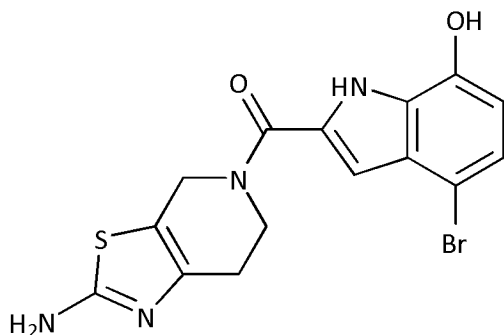


К 6-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,0316 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Затем, добавляли HATU (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Добавляли воду (40 мл), и собирали неочищенный продукт путем фильтрования. Фильтрат экстрагировали EtOAc и соевым раствором; органический слой разделяли и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DMSO (5 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0124 г, выход 25%).

Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 377/379 $[M+H]^+$.

Пример 93

2-{2-амино-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-4-бром-1H-индол-7-ол

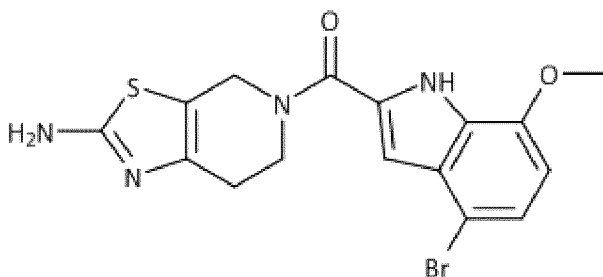


К охлажденному (баня со льдом) раствору (2-амино-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(4-бром-7-метокси-1H-индол-2-ил)метанона (0,020 г, 0,049 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) по каплям добавляли BBr_3 (1M в DCM) (0,014 мл, 0,014 ммоль). Спустя 5 мин, смесь нагревали, а затем нагревали при температуре возгонки (~43°C) в течение 2 ч. Добавляли дополнительную порцию BBr_3 (1M в DCM) (0,014 мл, 0,014 ммоль), и нагревали раствор дополнительно в течение 24 ч. Добавляли дополнительную порцию BBr_3 (1M в DCM) (0,147 мл, 0,147 ммоль), и нагревали раствор дополнительно в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали, и добавляли нас. $NaHCO_3$ (4 мл). Осадок собирали путем фильтрования, а затем промывали DCM (4 мл), $NaHCO_3$ (8 мл) и соевым раствором (8 мл). Твердый остаток растворяли в DMSO (5 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0030 г, выход 15%).

Rt (способ А) 2,40 мин, m/z 393/395 $[M+H]^+$.

Пример 94

5-(4-бром-7-метокси-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

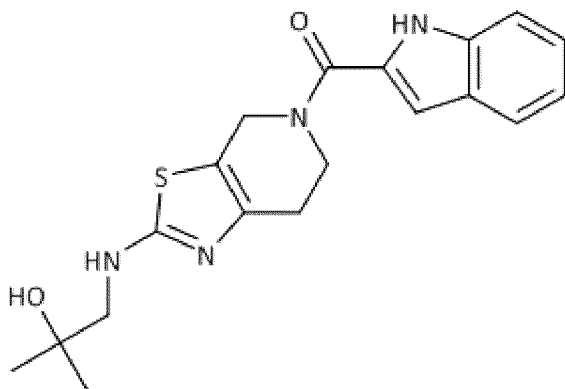


К 6-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,0316 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Затем, добавляли HATU (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Добавляли воду (40 мл), и собирали неочищенный продукт путем фильтрования. Фильтрат экстрагировали EtOAc и солевым раствором; органический слой разделяли и концентрировали в условиях пониженного давления. Остаток растворяли в DMSO (5 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0124 г, выход 25%).

Rt (способ A) 3,38 мин, m/z 377/379 [M+H]⁺.

Пример 95

1-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2-метилпропан-2-ол



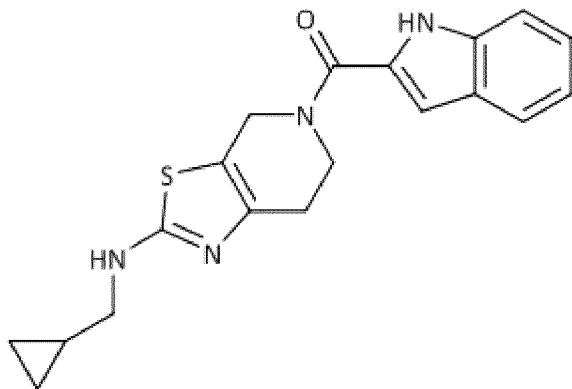
К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(1H-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли 1-амино-2-метилпропан-2-ол (1,003 мл, 10,77 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 40 ч. Добавляли DMSO (4 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0145 г, выход 47%)

Rt (способ A) 3,21 мин, m/z 371 [M+H]⁺.

Пример 96

N-(циклопропилметил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-

с]пиридин-2-амин

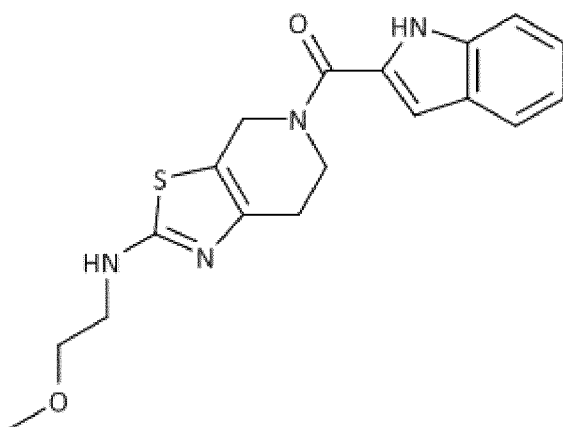


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли циклопропилметанамин (1,006 мл, 11,59 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Добавляли DMSO (4 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0169 г, выход 59%)

Rt (способ А) 2,64 мин, m/z $[M+H]^+$ 353.

Пример 97

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

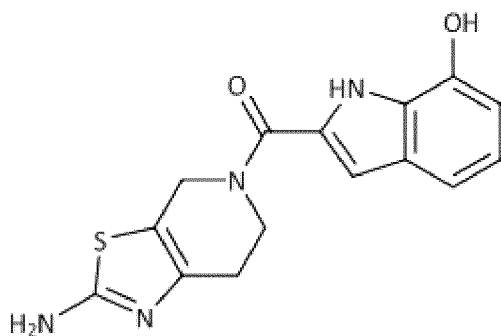


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли 2-метоксиэтан-1-амин (0,871 мл, 11,59 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 23 ч. Добавляли DMSO (4 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0146 г, выход 49%)

Rt (способ А) 3,26 мин, m/z 357 $[M+H]^+$.

Пример 98

2-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол-7-ол

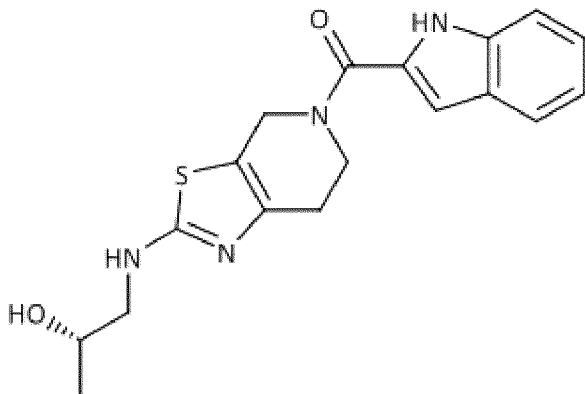


К охлажденному (0°C) раствору 7-гидрокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0230 г, 0,132 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,091 мл, 0,658 ммоль). Добавляли HATU (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 1,5 ч. Добавляли воду (25 мл), и экстрагировали продукт EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (5×25 мл) и сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM (~2 мл) и очищали методом хроматографии на силикагеле (DCM:метанол) с получением целевого продукта (0,0170 г, выход 37%).

Rt (способ А) 2,86 мин, m/z 315 [M+H]⁺.

Пример 99

(2S)-1-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-2-ол

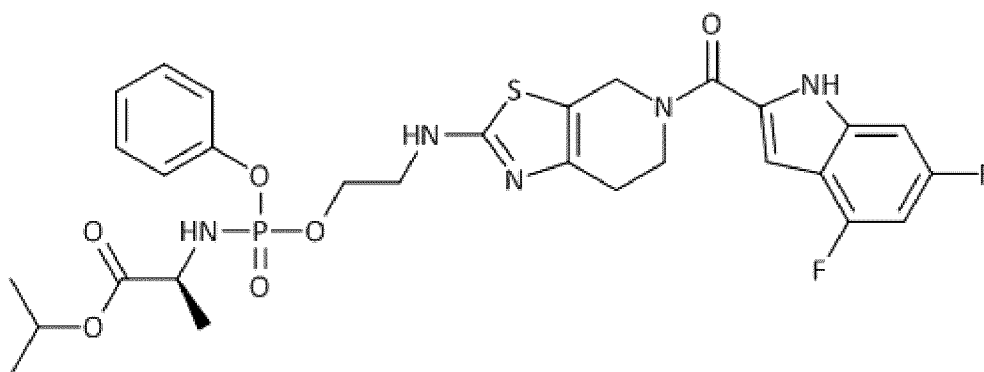


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли (S)-1-амино-2-пропан-2-ол (0,062 мг, 0,083 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Добавляли DMSO (3 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0157 г, выход 53%)

LCMS Rt (способ А) 3,28 мин, m/z 357 [M+H]⁺.

Пример 100

пропан-2-ил-(2S)-2-[(2-[[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-
[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}этоксифенокси)фосфорил]амино}пропаноат

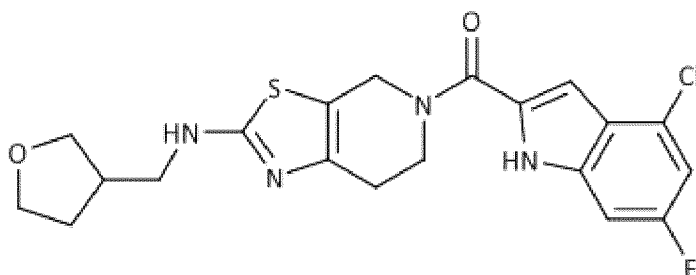


Rt (способ А) 3,61 мин, m/z 648 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 12,07 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,16 (м, 3H), 7,07-7,00 (м, 1H), 7,00-6,87 (м, 2H), 5,93 (м, 1H), 4,84 (м, 3H), 4,19-4,04 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,56-3,41 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 1,28-1,09 (м, 9H)

Пример 101

5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

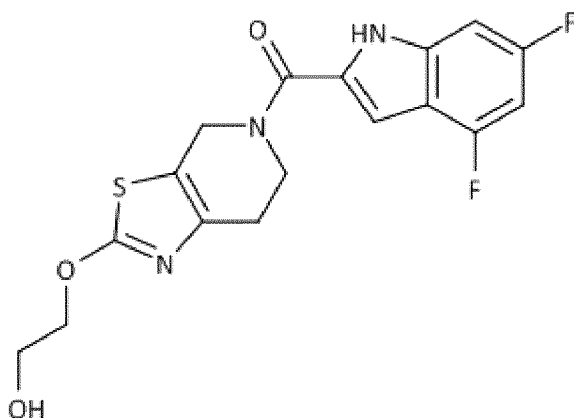


Rt (способ В) 2,77 мин, m/z 435/437 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) 12,11 (с, 1H), 7,63 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5$, 5,5 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,66 (с, 2H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,64-1,48 (м, 1H)

Пример 102

2-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]окси}этан-1-ол

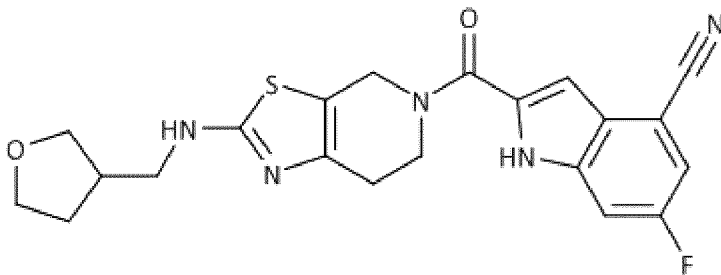


Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 380 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 7,08-7,01 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 4,86 (м, 3H), 4,40-4,29 (м, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 2H), 2,75 (м, 2H)

Пример 103

5-(4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

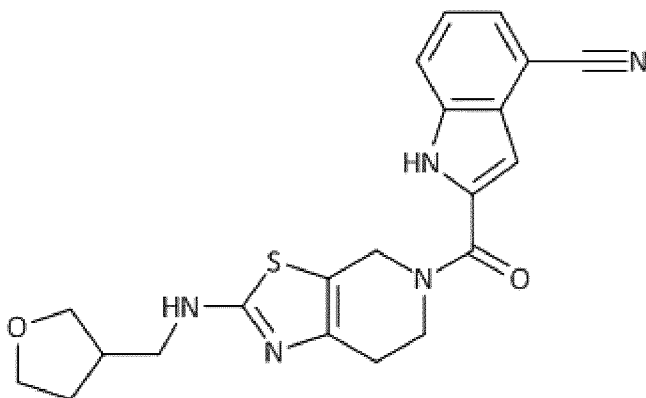


Rt (способ В) 2,55 мин, m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,37 (с, 1H), 7,80-7,47 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 4,85 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,81-3,55 (м, 3H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,25-3,06 (м, 2H), 2,81-2,58 (м, 2H), 2,04-1,85 (м, 1H), 1,64-1,46 (м, 1H).

Пример 104

5-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

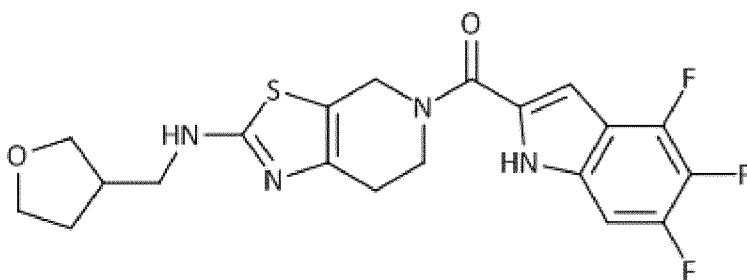


Rt (способ В) 2,45 мин, m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,31 (с, 1H), 7,78 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,36 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,13-4,33 (м, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,82-3,54 (м, 3H), 3,50-3,38 (м, 1H), 3,24-3,06 (м, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,03-1,83 (м, 1H), 1,65-1,47 (м, 1H).

Пример 105

5-(4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

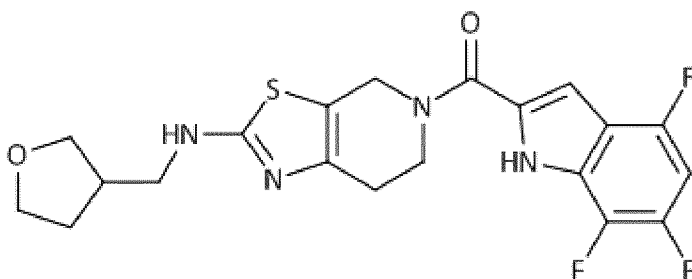


Rt (способ В) 2,74 мин, m/z 437 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,17 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41-7,17 (м, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,17-4,33 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,83-3,55 (м, 3H), 3,52-3,39 (м, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,12-1,83 (м, 1H), 1,70-1,45 (м, 1H).

Пример 106

5-(4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

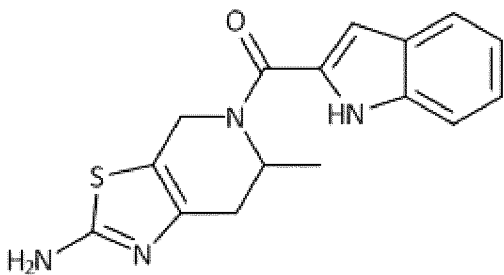


Rt (способ В) 2,69 мин, m/z 437 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,70 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,23-7,06 (м, 1H), 7,06-6,85 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,92 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,82-3,55 (м, 3H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,06-1,83 (м, 1H), 1,67-1,43 (м, 1H).

Пример 107

5-(1H-индол-2-карбонил)-6-метил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



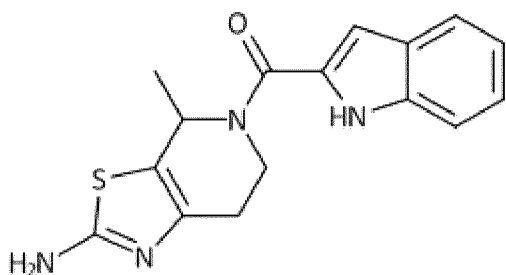
Rt (способ В) 2,29 мин, m/z 313 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 11,60 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,85 (с, 3H), 5,24-4,93 (м, 2H), 4,28 (с, 1H), 3,00-2,75 (м, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 108 - намеренно оставлен пустым

Пример 109

5-(1H-индол-2-карбонил)-4-метил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

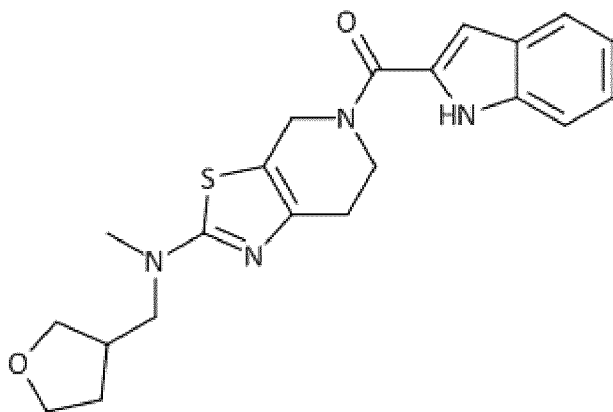


Rt (способ А) 2,92 мин, m/z 341 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,98 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,13-4,70 (м, 2H), 4,15-3,92 (м, 2H), 2,92-2,72 (м, 2H), 2,12 (с, 3H).

Пример 110

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

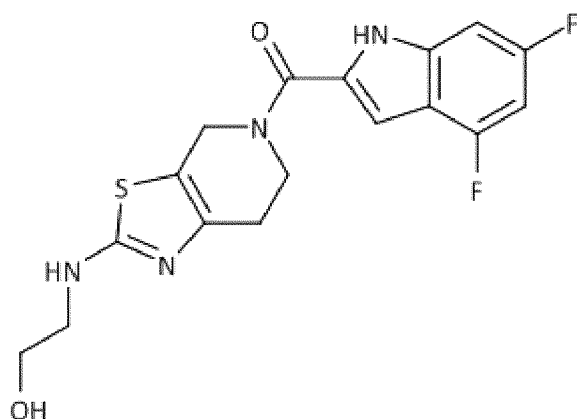


Rt (способ А) 3,32 мин, m/z 397 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,16-4,42 (м, 2H), 4,11-3,91 (м, 2H), 3,81-3,72 (м, 1H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,65-3,57 (м, 1H), 3,47-3,37 (м, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,76-2,60 (м, 3H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H).

Пример 111

2-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}этан-1-ол

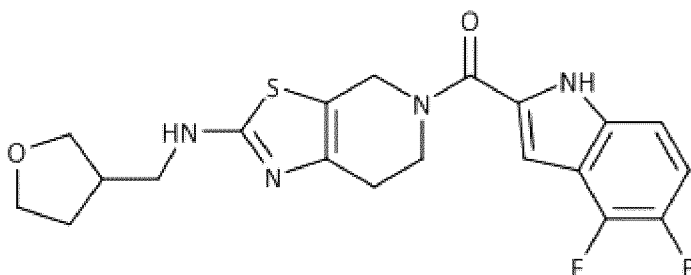


Rt (способ В) 3,08 мин, m/z 379 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,06 (с, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,04 (м, 1H), 6,99-6,87 (м, 2H), 4,74 (м, 3H), 3,97 (м, 2H), 3,51 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 2,66 (м, 2H)

Пример 112

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

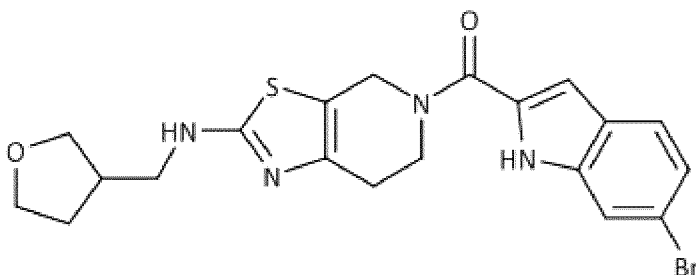


Rt (способ В) 2,43 мин, m/z 379 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,06 (с, 1H), 7,70-7,54 (м, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5, 5,5$ Гц, 1H), 3,25-3,07 (м, 2H), 2,86-2,57 (м, 2H), 2,03-1,85 (м, 1H), 1,65-1,45 (м, 1H).

Пример 113

5-(6-бром-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

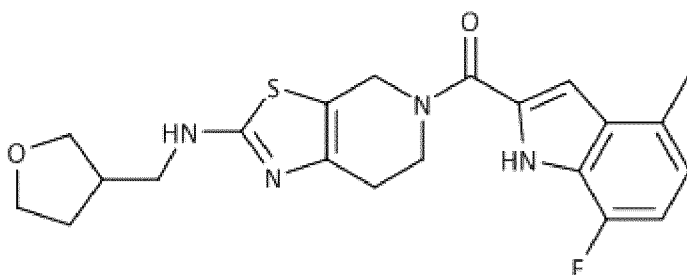


Rt (способ В) 2,73 мин, m/z 460/462 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 11,79 (с, 1H), 7,87-7,47 (м, 3H), 7,34-7,11 (м, 1H), 7,05-6,83 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,84-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,25-3,09 (м, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,66-1,46 (м, 1H).

Пример 114

5-(7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

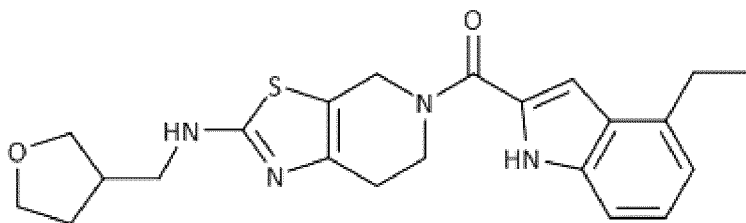


Rt (способ В) 2,64 мин, m/z 415 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,05 (с, 1H), 7,77-7,47 (м, 1H), 6,96-6,85 (м, 2H), 6,84-6,74 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,00-3,86 (м, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,03-1,84 (м, 1H), 1,65-1,44 (м, 1H).

Пример 115

5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

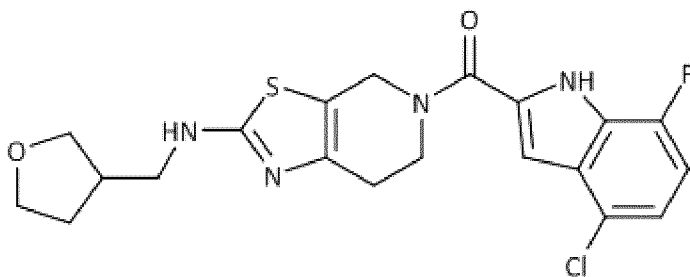


Rt (способ В) 2,72 мин, m/z 411 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 11,59 (с, 1H), 7,71-7,56 (м, 1H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,87 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,80-3,66 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,89 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,04-1,85 (м, 1H), 1,66-1,47 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 116

5-(4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

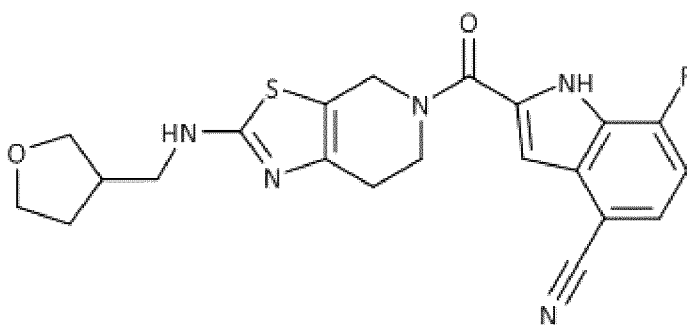


Rt (способ В) 2,72 мин, m/z 435/437 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 12,55 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,25-6,99 (м, 2H), 6,99-6,75 (м, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,05-3,84 (м, 2H), 3,84-3,54 (м, 3H), 3,53-3,38 (м, 1H), 3,27-3,07 (м, 3H), 2,77-2,59 (м, 2H), 2,05-1,84 (м, 1H), 1,66-1,41 (м, 1H).

Пример 117

7-фтор-2-(2-([(оксолан-3-ил)метил]амино)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-4-карбонитрил

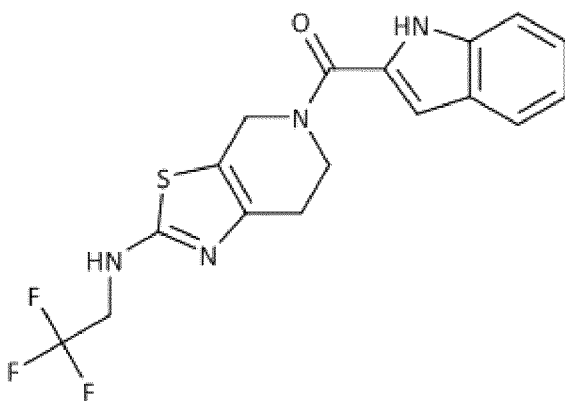


Rt (способ В) 2,47 мин, m/z 426 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 12,88 (с, 1H), 7,83-7,49 (м, 2H), 7,32-7,16 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,96-4,47 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,81-3,53 (м, 3H), 3,51-3,38 (м, 1H), 3,16 (с, 2H), 2,81-2,56 (м, 2H), 2,04-1,83 (м, 1H), 1,64-1,42 (м, 1H).

Пример 118

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

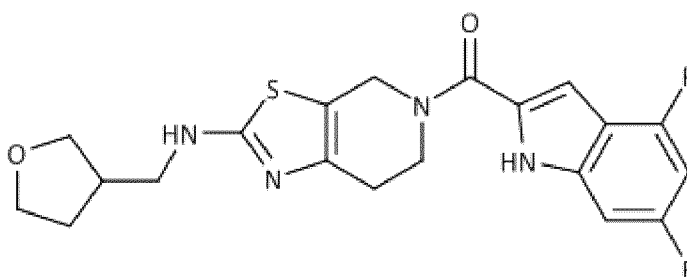


Rt (способ А) 3,28 мин, m/z 381 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 11,63 (с, 1H), 8,10 (т, J=6,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,22-4,39 (м, 2H), 4,18-4,05 (м, 2H), 4,05-3,91 (м, 2H), 2,78-2,65 (м, 2H).

Пример 119

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



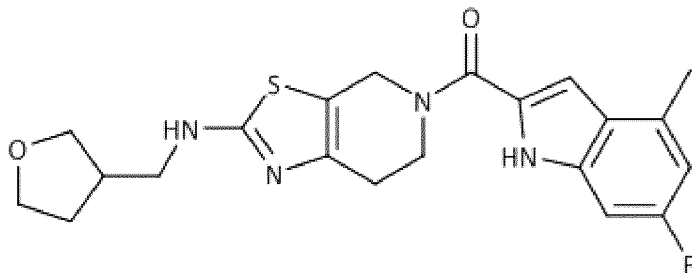
Rt (способ В) 2,64 мин, m/z 419 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) 12,06 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=9,3 Гц,

1H), 7,00-6,85 (м, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 1H).

Пример 120

5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

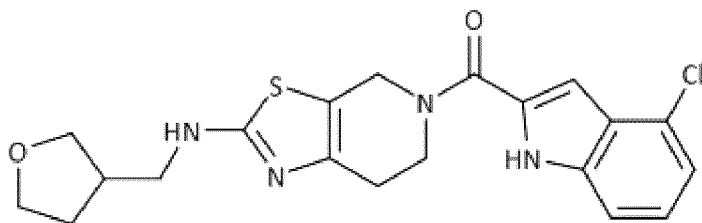


Rt (способ В) 2,66 мин, m/z 415 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 11,76-11,51 (м, 1H), 7,62 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,05-6,86 (м, 2H), 6,83-6,67 (м, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,80-2,58 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 1H), 1,63-1,44 (м, 1H).

Пример 121

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

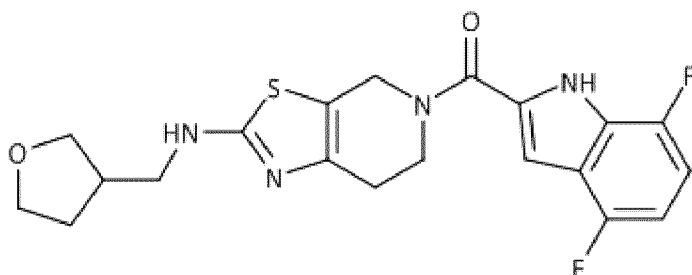


Rt (способ В) 2,66 мин, m/z 417/419 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 12,03 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,24-7,10 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,64-1,47 (м, 1H).

Пример 122

5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

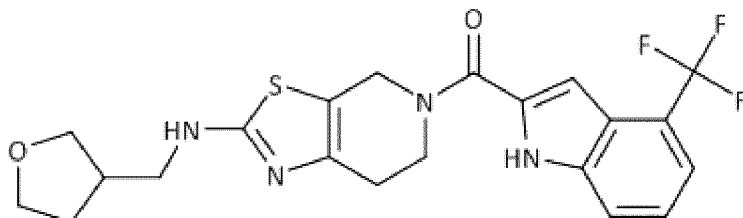


Rt (способ В) 2,59 мин, m/z 419 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 12,47 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,08-6,88 (м, 2H), 6,87-6,74 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,92 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,3, 5,5 Гц, 1H), 3,16 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,04-1,87 (м, 1H), 1,65-1,46 (м, 1H).

Пример 123

5-(4-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-
[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

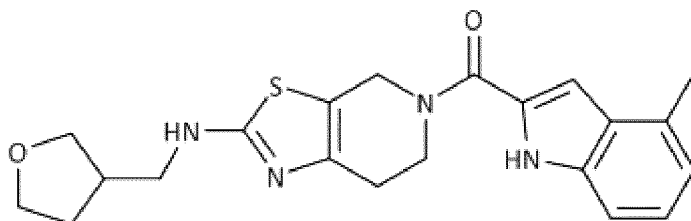


Rt (способ В) 2,78 мин, m/z 451 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 12,23 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (т, J=5,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,97-4,50 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,81-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,78-2,61 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 1H).

Пример 124

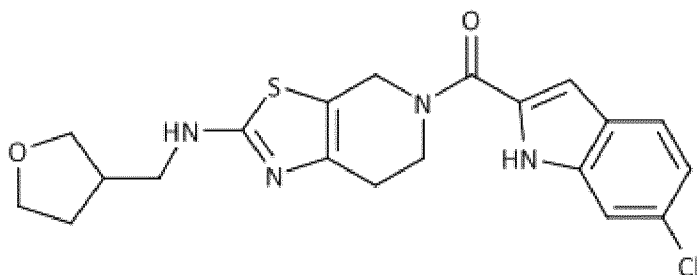
5-(4-метил-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-
[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

Rt (способ В) 2,58 мин, m/z 397 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 11,59 (с, 1H), 7,62 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,18-7,03 (м, 1H), 7,00-6,77 (м, 2H), 4,78 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,82-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,03-1,88 (м, 1H), 1,65-1,45 (м, 1H).

Пример 125

5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

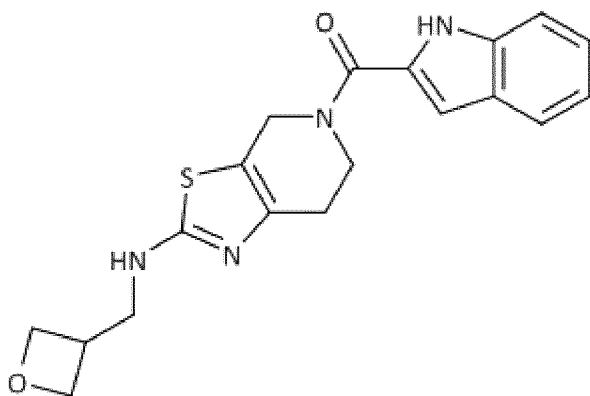


Rt (способ В) 2,69 мин, m/z 417/419 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 11,78 (с, 1H), 7,77-7,55 (м, 2H), 7,44 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,24-3,07 (м, 2H), 2,80-2,61 (м, 2H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,64-1,46 (м, 1H).

Пример 126

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксетан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

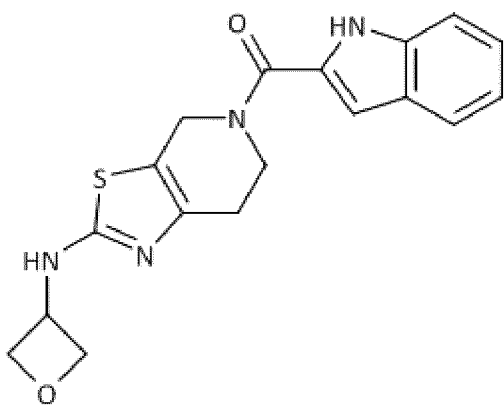


Rt (способ А) 2,69 мин, m/z 369 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 11,63 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, 7,5 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 5,11-4,67 (м, 2H), 4,62 (дд, J=7,7, 6,1 Гц, 2H), 4,29 (дд, J=5,9 Гц, 2H), 4,13-3,80 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 2H).

Пример 127

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

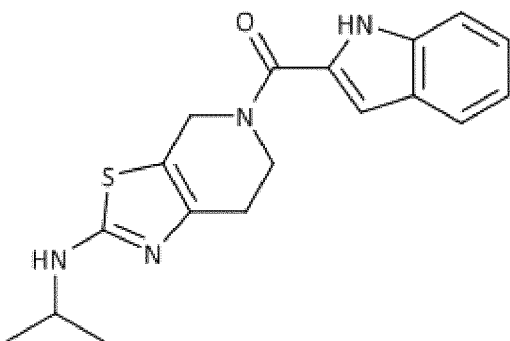


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли оксетан-3-амин (0,802 мл, 11,43 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 60 ч. Добавляли DMF (4 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0129 г, выход 44%)

Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 355 [M+H]⁺.

Пример 128

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-(пропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

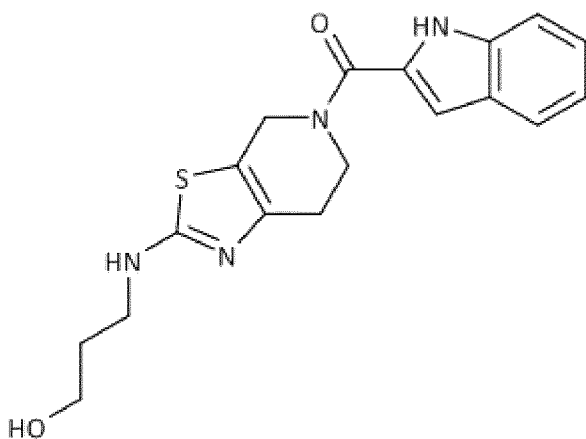


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли пропан-2-амин (1,002 мл, 11,76 ммоль). Добавляли вторую порцию пропан-2-амин (1,002 мл, 11,76 ммоль), и перемешивали смесь дополнительно в течение 10 суток. Остаток растворяли в минимальном объеме DMF, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc:гептан) с получением целевого продукта (0,0089 г, выход 32%)

Rt (способ А) 3,16 мин, m/z 341 [M+H]⁺.

Пример 129

3-{[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1-ол

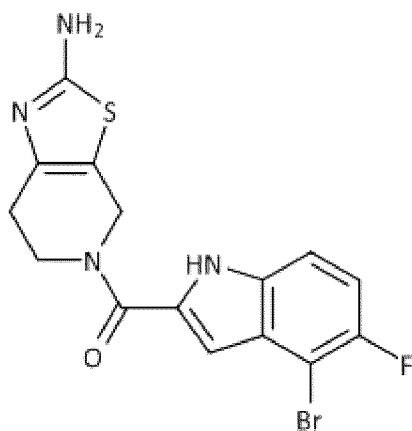


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли 3-амино-пропан-1-ол (1,001 мл, 13,09 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч, а затем вливали в DIPE (20 мл). Затем, смесь концентрировали в условиях пониженного давления и растворяли остаток в минимальном объеме DCM. Путем очистки методом хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH 9:1) получали целевой продукт (0,0143 г, выход 48%)

Rt (способ А) 2,97 мин, m/z 357 $[M+H]^+$.

Пример 130

5-(4-бром-5-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

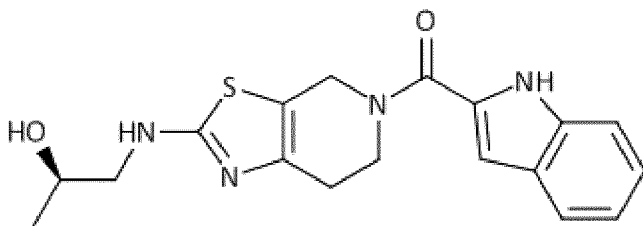


К охлажденному (0°C) раствору 4-бром-5-фтор-Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0340 г, 0,132 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,091 мл, 0,658 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 1,5 ч. Добавляли воду (25 мл), и собирали осадок путем фильтрования. Твердое вещество промывали водой (3×10 мл) и сушили. Остаток растворяли в DCM (~2 мл) и очищали методом хроматографии на силикагеле (DCM:метанол 9:1) с получением целевого продукта (0,080 г, выход 15%).

Rt (способ А) 2,97 мин, m/z 357 $[M+H]^+$.

Пример 131

(2S)-1-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-2-ол

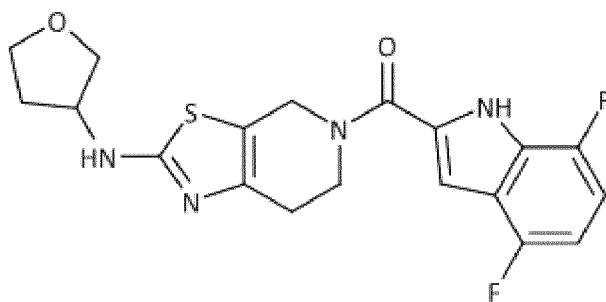


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(1H-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли (R)-1-амино-2-пропан-2-ол (1,004 мл, 13,00 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Добавляли DMSO (3 мл), и очищали смесь методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0098 г, выход 33%)

Rt (способ А) 2,99 мин, m/z 357 $[M+H]^+$.

Пример 132

5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(оксолан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

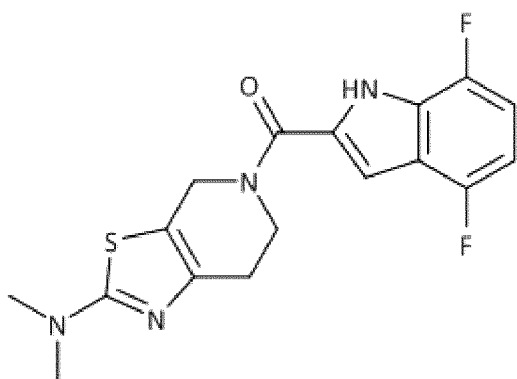


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(4,7-дифтор-1H-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли тетрагидрофуран-3-амин (1,0 мл, 5,81 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 7 суток. Смесь охлаждали, затем сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,114 г, выход 35%)

Rt (способ А) 3,15 мин, m/z 405 $[M+H]^+$.

Также получали Пример 133

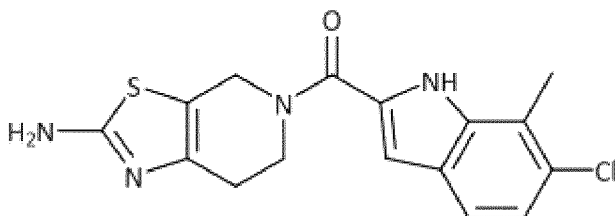
5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N,N-диметил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин (0,110 г, выход 39%)



Rt (способ А) 3,36 мин, m/z 363 $[M+H]^+$.

Пример 134

5-(6-хлор-7-метил-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

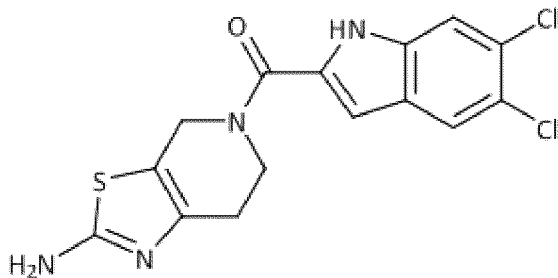


К охлажденному (0°C) раствору 6-хлор-7-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0276 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), и собирали неочищенный продукт путем фильтрования. Остаток растворяли в DMSO (4 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0245 г, выход 54%).

Rt (способ А) 3,51 мин, m/z 347/349 $[M+H]^+$.

Пример 135

5-(5,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



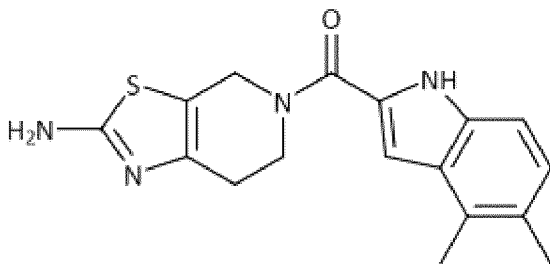
К охлажденному (0°C) раствору 5,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0303 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение

5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), и собирали неочищенный продукт путем фильтрования. Остаток растворяли в DMSO (4 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0137 г, выход 28%).

Rt (способ А) 3,56 мин, m/z 367/369 $[M+H]^+$.

Пример 136

5-(4,5-диметил-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

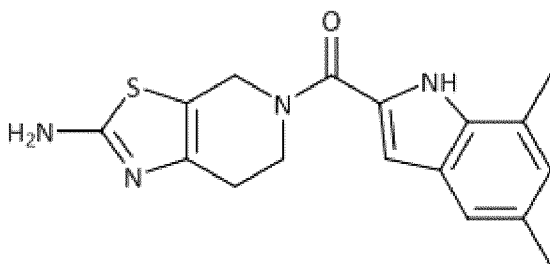


К охлажденному (0°C) раствору 4,5-диметил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0249 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), и собирали продукт (0,0358 г, выход 83%) путем фильтрования.

Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 327 $[M+H]^+$.

Пример 137

5-(5,7-диметил-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

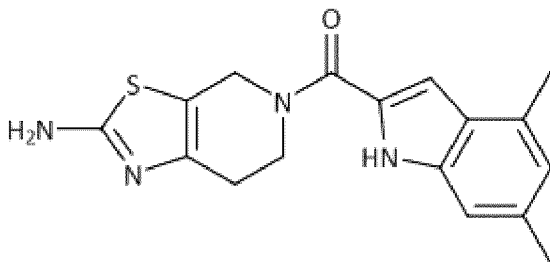


К охлажденному (0°C) раствору 5,7-диметил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0249 г, 0,132 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0550 г, 0,145 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), а затем очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0231 г, выход 54%) собирали путем фильтрования.

Rt (способ А) 3,45 мин, m/z 327 $[M+H]^+$.

Пример 138

5-(4,6-диметил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

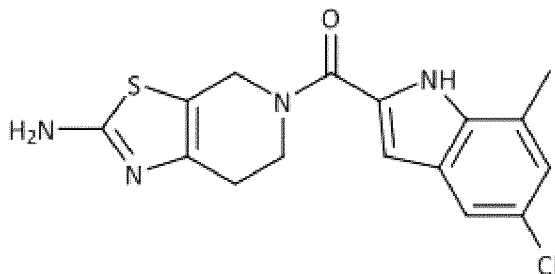


К охлажденному (0°C) раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0366 г, 0,193 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,162 мл, 1,16 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0810 г, 0,213 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), собирали путем фильтрования и сушили с получением целевого продукта (0,0557 г, выход 88%).

Rt (способ А) 3,49 мин, m/z 327 [M+H]⁺.

Пример 139

5-(5-хлор-7-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

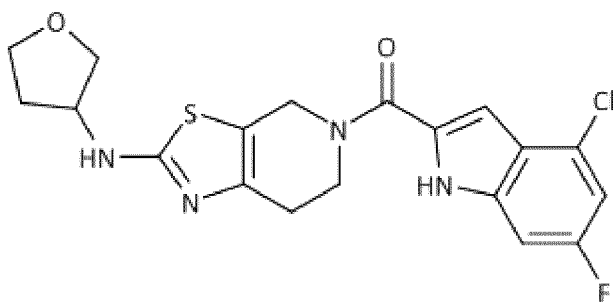


К охлажденному (0°C) раствору 5-хлор-7-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0405 г, 0,193 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,162 мл, 1,16 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0810 г, 0,213 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь вливали в воду (40 мл), собирали путем фильтрования и сушили с получением целевого продукта (0,0515 г, выход 77%).

Rt (способ А) 3,58 мин, m/z 347 [M+H]⁺.

Пример 140

5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(оксолан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

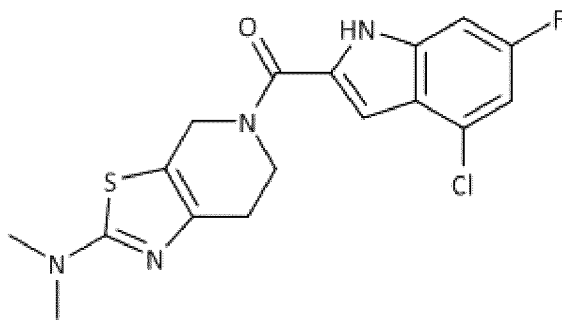


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(4,7-дифтор-1Н-индол-2-ил)метанону (0,250 г, 0,603 ммоль) добавляли тетрагидрофуран-3-амин (1,038 мл, 12,1 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 72 часов. Смесь охлаждали, разбавляли DMSO (4 мл), а затем сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0627 г, выход 25%)

Rt (способ А) 3,52 мин, m/z 421/423 $[M+H]^+$.

Также получали Пример 209

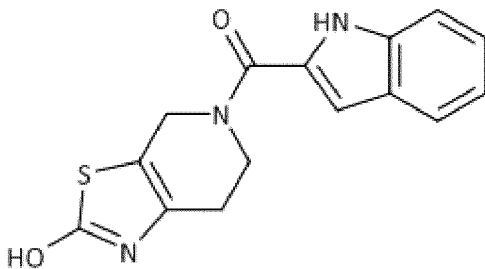
5-(4-хлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-N,N-диметил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин (0,0657 г, выход 29%)



Rt (способ А) 3,77 мин, m/z 379/381 $[M+H]^+$.

Пример 141

5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ол



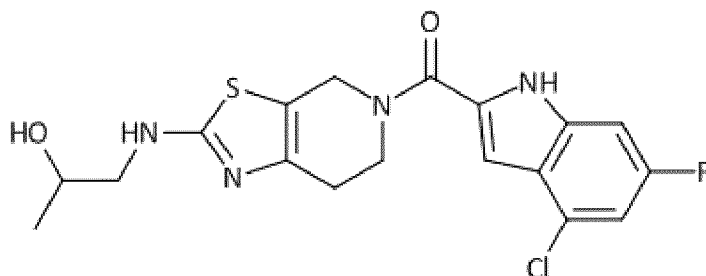
К раствору (2-(бензилокси)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанона (0,0150 г, 0,039 ммоль) в атмосфере аргона в абсолютном этаноле (15 мл) добавляли 10% палладий на активированном угле (2,049 мг, 1,926 мкмоль). Атмосферу аргона заменяли водородом (избыток), и энергично перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 ч. Реакционную смесь продували азотом, а затем фильтровали через тонкий слой Kieselguhr. Реакционную колбу промывали EtOH (5 мл), MeOH (5 мл) и DCM (5 мл), причем смыв использовали для промывки осадка на фильтре. Объединенные органические

экстракты концентрировали, растворяли в минимальном объеме DMSO и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0027 г, выход 24%).

Rt (способ А) 2,86 мин, m/z 300 $[M+H]^+$

Пример 142

1-{[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-2-ол

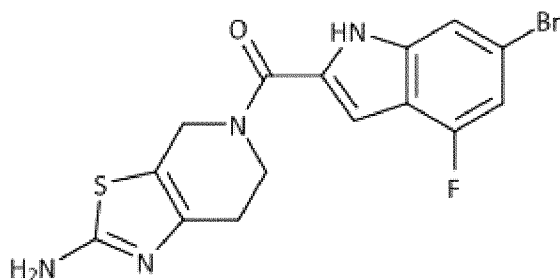


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-ил)метанону (0,250 г, 0,603 ммоль) добавляли 1-амино-пропан-2-ол (0,943 мл, 12,06 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 20 часов. Смесь охлаждали, разбавляли DMSO (3 мл), а затем сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,124 г, выход 50%)

Rt (способ А) 3,40 мин, m/z 409/411 $[M+H]^+$.

Пример 143

5-(6-бром-4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



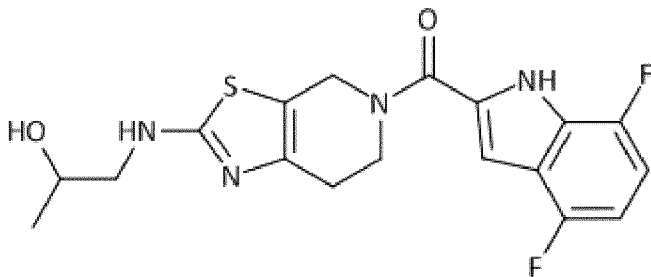
К охлажденному (0°C) раствору 6-бром-4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0499 г, 0,193 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,162 мл, 1,16 ммоль). Добавляли НАТУ (0,0810 г, 0,213 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 5 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем в течение 2,5 ч при к.т., а затем вливали в воду (40 мл), собирали путем фильтрования и сушили с получением целевого продукта (0,0540 г, выход 71%).

Rt (способ А) 3,66 мин, m/z 395/397 $[M+H]^+$.

Пример 144

1-{[5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-

2-ил]амино}пропан-2-ол

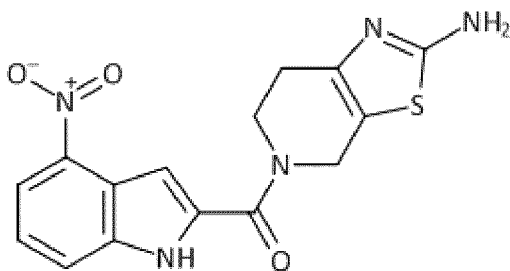


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(4,7-дифтор-1Н-индол-2-ил)метанону (0,150 г, 0,377 ммоль) добавляли 1-амино-пропан-2-ол (1,000 мл, 12,78 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 24 часов. Смесь концентрировали, растворяли в минимальном объеме DCM, а затем очищали методом хроматографии на силикагеле (DCM:метанол 9:1). Полученное твердое вещество растирали с DIPE, а затем сушили с получением целевого продукта (0,089 г, выход 57%)

Rt (способ А) 3,41 мин, m/z 393 [M+H]⁺.

Пример 145

5-(4-нитро-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

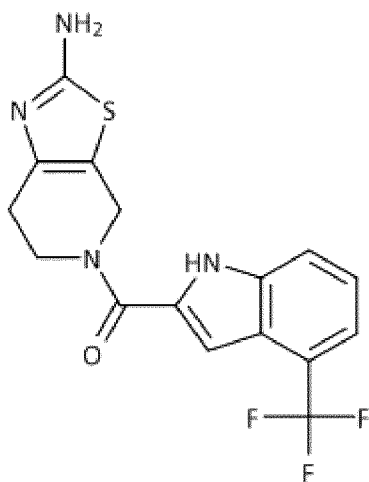


К раствору 4-нитро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0418 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли HATU (0,0810 г, 0,213 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и MeCN (3 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0240 г, выход 32%).

Rt (способ А) 3,06 мин, m/z 344 [M+H]⁺.

Пример 146

5-(4-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

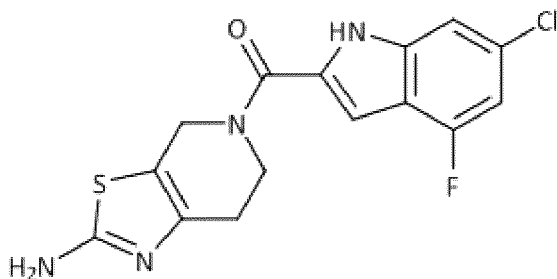


К раствору 4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0465 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли HATU (0,0810 г, 0,213 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (1 мл) и MeCN (3 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0410 г, выход 52%).

Rt (способ A) 3,23 мин, m/z 367 $[M+H]^+$.

Пример 147

5-(6-хлор-4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



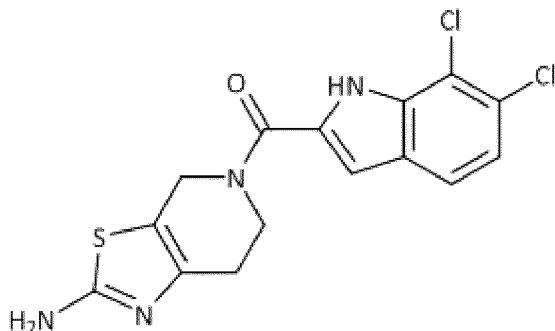
К раствору 6-хлор-4-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0467 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли EDCI (0,0408 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0026 мг, 0,019 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (0,5 мл) и MeCN (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0180 г, выход 23%).

Rt (способ A) 3,22 мин, m/z 351/353 $[M+H]^+$.

Пример 148

5-(6,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-

амин

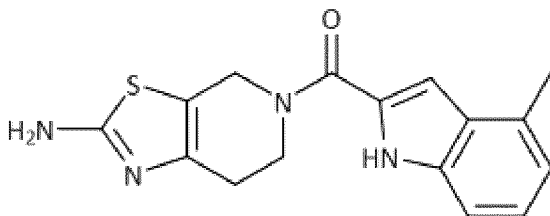


К раствору 6,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0467 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазола[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли EDCI (0,0408 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0026 мг, 0,019 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (0,5 мл) и MeCN (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0160 г, выход 21%).

Rt (способ A) 3,25 мин, m/z 367/369 $[M+H]^+$.

Пример 149

5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

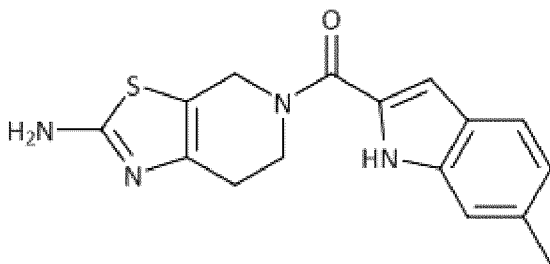


К раствору 4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0356 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазола[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли EDCI (0,0408 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0026 мг, 0,019 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (0,5 мл) и MeCN (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0110 г, выход 18%).

Rt (способ A) 3,02 мин, m/z 313 $[M+H]^+$.

Пример 150

5-(6-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

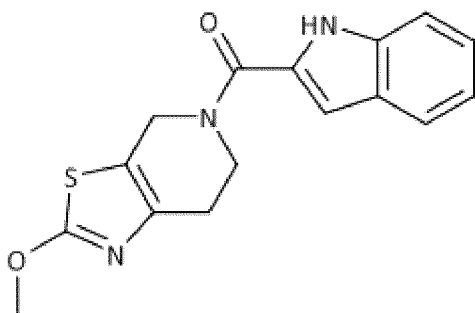


К раствору 6-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0356 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли EDCI (0,0408 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0026 мг, 0,019 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (0,5 мл) и MeCN (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0120 г, выход 18%).

Rt (способ А) 3,02 мин, m/z 313 $[M+H]^+$.

Пример 151

2-{2-метокси-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол

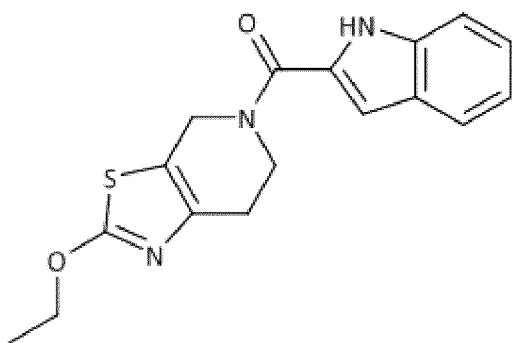


К суспензии гидрид натрия (0,0094 г, 0,248 ммоль, 60% в масле) в THF (1 мл) добавляли безводный метанол (0,0085 мл, 0,199 ммоль) (флакон для микроволновой обработки). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(4,7-дифтор-1Н-индол-2-ил)метанон (0,030 г, 0,083 ммоль). Затем, смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1,5 ч. Смесь вливали в насыщенный водный NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, а затем очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0160 г, выход 55%).

Rt (способ А) 3,27 мин, m/z 314 $[M+H]^+$.

Пример 152

2-{2-этокси-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол

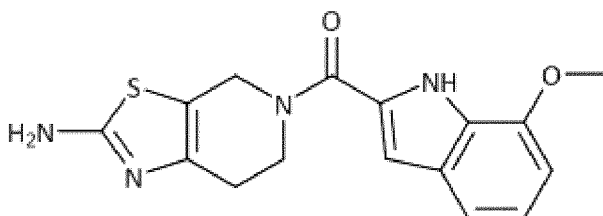


К суспензии гидроксида натрия (0,0094 г, 0,248 ммоль, 60% в масле) в THF (1 мл) добавляли безводный этанол (0,012 мл, 0,199 ммоль) (флакон для микроволновой обработки). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(4,7-дифтор-1Н-индол-2-ил)метанол (0,030 г, 0,083 ммоль). Затем, смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Смесь вливали в насыщенный водный NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, затем очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0090 г, выход 33%).

Rt (способ А) 3,48 мин, m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 153

5-(7-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

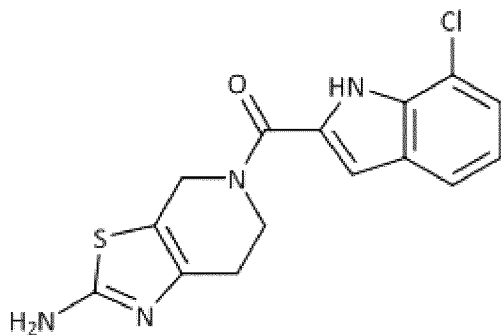


К раствору 7-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0388 г, 0,203 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли триэтиламин (0,134 мл, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем охлаждали (баня со льдом). Добавляли EDCI (0,0408 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0026 мг, 0,019 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeOH (0,5 мл) и MeCN (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0120 г, выход 18%).

Rt (способ А) 2,87 мин, m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 154

5-(7-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

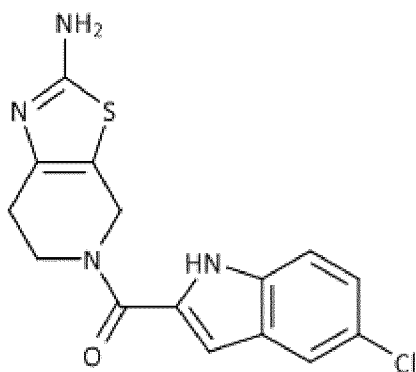


К раствору 7-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0283 г, 0,145 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли HATU (0,0525 г, 0,138 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 4 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль) и триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Смесь разбавляли DMSO (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0065 г, выход 15%).

Rt (способ А) 3,02 мин, m/z 333/335 $[M+H]^+$.

Пример 155

5-(5-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



К раствору 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0283 г, 0,145 ммоль) в DMF (0,8 мл) добавляли HATU (0,0525 г, 0,138 ммоль), и перемешивали полученный раствор в течение 4 мин. Затем, добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль) и триэтиламин (0,110 мл, 0,789 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Смесь разбавляли DMSO (2 мл), фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0290 г, выход 66%).

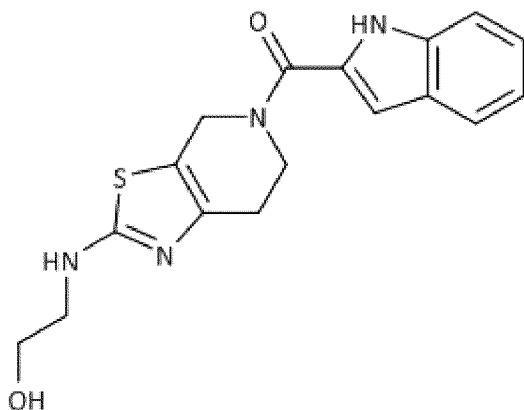
Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 333/335 $[M+H]^+$.

Пример 156

5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

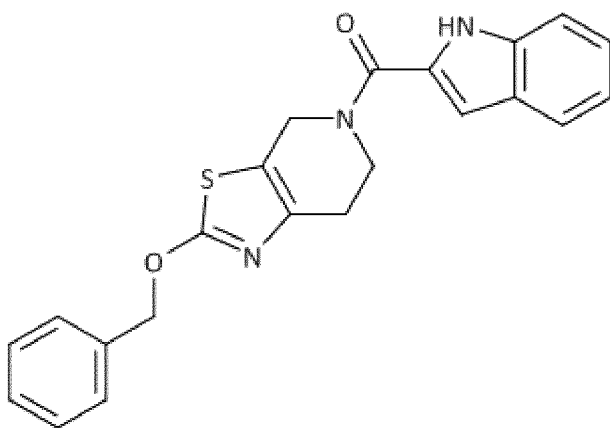
Rt (способ В) 2,54 мин, m/z 333/335 [M+H]⁺.

2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}этан-1-ол



Rt (способ А) 2,82 мин, m/z 343 [M+H]⁺.

2-[2-(бензилокси)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол

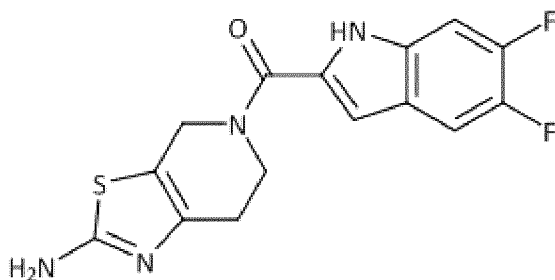


К суспензии гидроксида натрия (0,0050 г, 0,1 ммоль, 60% в масле) в THF (1 мл) добавляли бензиловый спирт (0,0102 мл, 0,099 ммоль) (флакон для микроволновой обработки). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем добавляли (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)(1H-индол-2-ил)метанон (0,030 г, 0,083 ммоль). Затем, смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Смесь вливали в насыщенный водный NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали, затем очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0100 г, выход 30%).

Rt (способ A) 3,86 мин, m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 159

5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

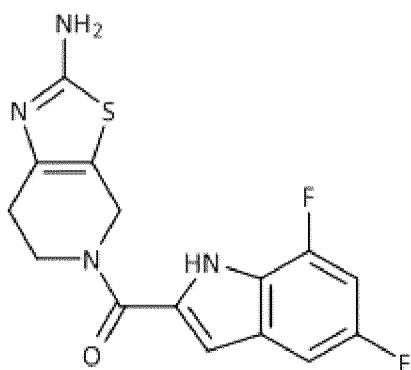


К раствору 5,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0270 г, 0,138 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли триэтиламин (0,091 мл, 0,658 ммоль). Добавляли EDCI (0,0280 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0018 мг, 0,013 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeCN (1,5 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0070 г, выход 14%).

Rt (способ B) 2,44 мин, m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 160

5-(5,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

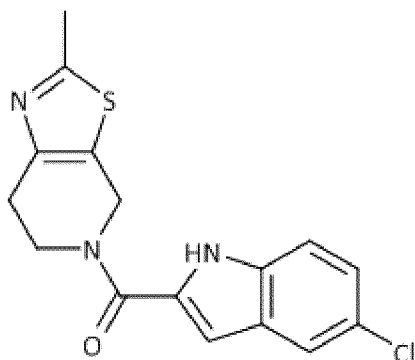


К раствору 5,7-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0270 г, 0,138 ммоль) и 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,0300 г, 0,132 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли триэтиламин (0,091 мл, 0,658 ммоль). Добавляли EDCI (0,0280 г, 0,213 ммоль) и HOAt (0,0018 мг, 0,013 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли MeCN (1,5 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0070 г, выход 14%).

Rt (способ B) 2,40 мин, m/z 335 $[M+H]^+$.

Пример 161

5-хлор-2-{2-метил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

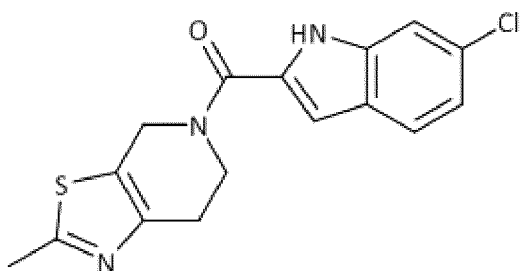


К 5-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0283 г, 0,145 ммоль) добавляли NATU (0,0509 г, 0,134 ммоль) в виде раствора в DMF (0,4 мл), а затем триэтиламин (0,089 мл, 0,638 ммоль) в виде раствора в DMF (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли 2-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридина гидробромид (0,0300 г, 0,128 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Смесь фильтровали, промывали MeOH, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта.

Rt (способ A) 3,34 мин, m/z 332/334 $[M+H]^+$.

Пример 162

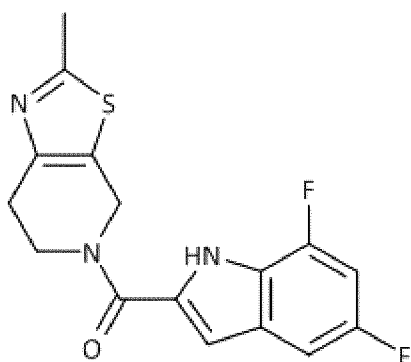
5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,35 мин, m/z 332/334 $[M+H]^+$.

Пример 163

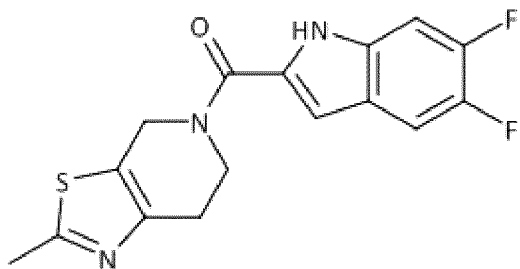
5-(5,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,22 мин, m/z 334 $[M+H]^+$.

Пример 164

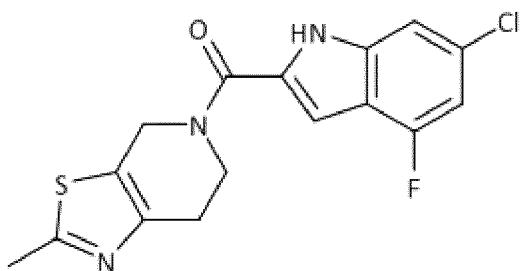
5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 334 $[M+H]^+$.

Пример 165

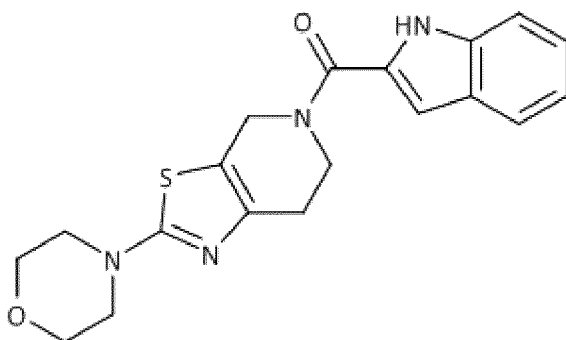
5-(4-фтор-6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,47 мин, m/z 350/352 [M+H]⁺.

Пример 166

2-[2-(морфолин-4-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол

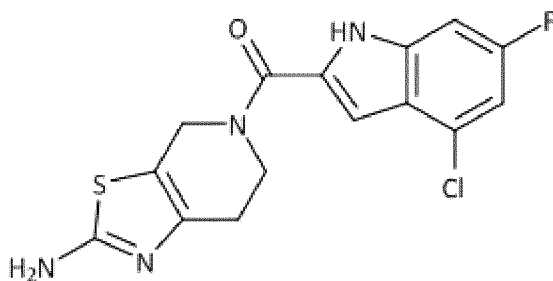


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли морфолин (0,500 мл, 5,72 ммоль). Смесь перемешивали при 60°С в течение 5 часов. Смесь охлаждали, разбавляли MeCN (2 мл), а затем сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC с кислой подвижной фазой с получением целевого продукта (0,016 г, выход 50%)

Rt (способ В) 3,01 мин, m/z 369 [M+H]⁺.

Пример 167

5-(4-хлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

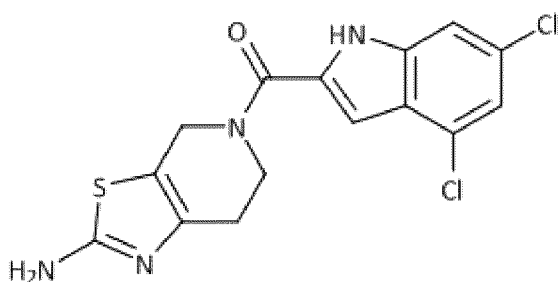


К (4-хлор-6-фтор)-1Н-индол-2-карбоновой кислоте (0,0310 г, 0,145 ммоль) добавляли НАТУ (0,0526 г, 0,138 ммоль) в виде раствора в DMF (0,4 мл), а затем 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорид (0,0300 г, 0,132 ммоль). Затем, добавляли триэтиламин (0,110 мл, 0,791 ммоль) в виде раствора в DMF (0,4 мл), и перемешивали смесь в течение 72 ч. Смесь очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта.

Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 351/353 [M+H]⁺.

Пример 168

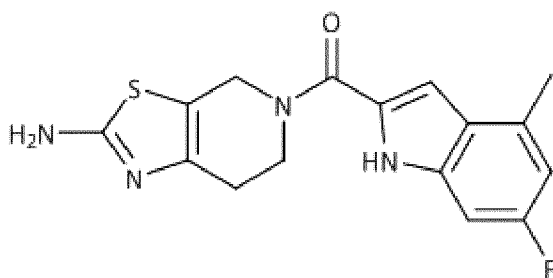
5-(4,6-дихлор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,32 мин, m/z 367/369 $[M+H]^+$.

Пример 169

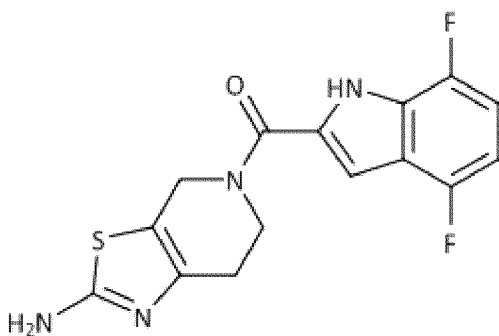
5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,04 мин, m/z 331 $[M+H]^+$.

Пример 170

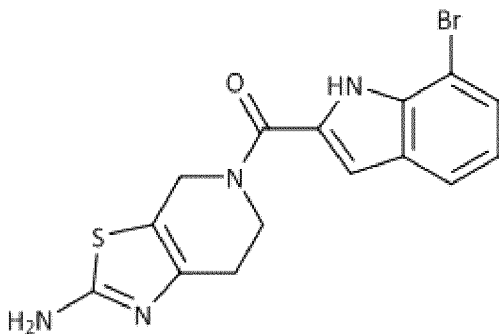
5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 335 $[M+H]^+$.

Пример 171

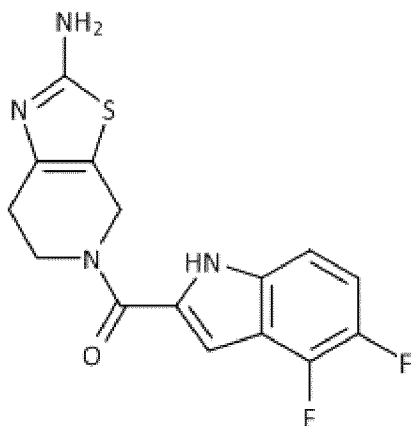
5-(7-бром-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 378/380 [M+H]⁺.

Пример 172

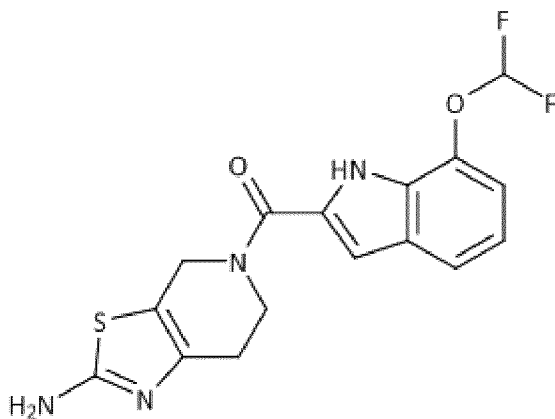
5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 2,99 мин, m/z 335 [M+H]⁺.

Пример 173

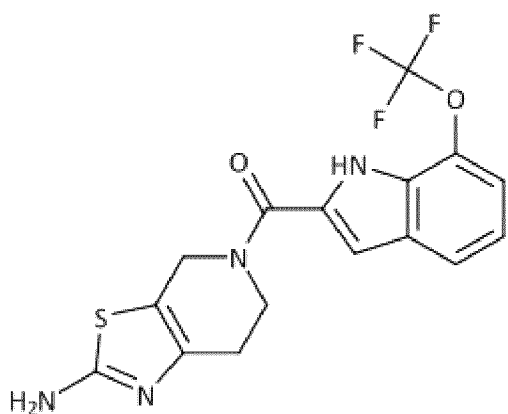
5-(7-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,00 мин, m/z 365 [M+H]⁺.

Пример 174

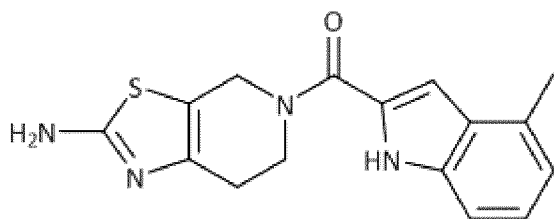
5-(7-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,21 мин, m/z 383 $[M+H]^+$.

Пример 175

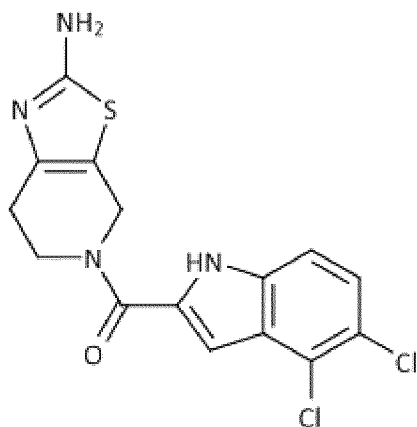
5-(7-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 2,98 мин, m/z 313 $[M+H]^+$.

Пример 176

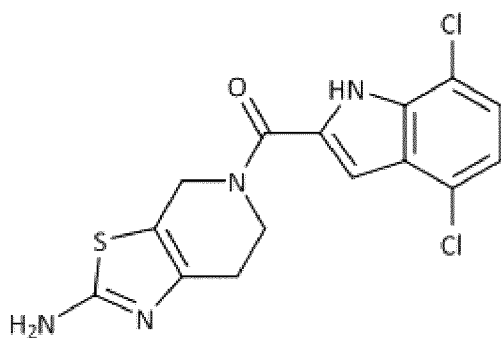
5-(4,5-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 367/369 $[M+H]^+$.

Пример 177

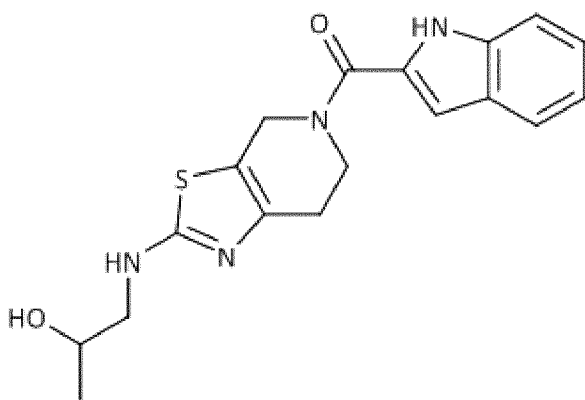
5-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,23 мин, m/z 367/369 [M+H]⁺.

Пример 178

1-{{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-2-ол

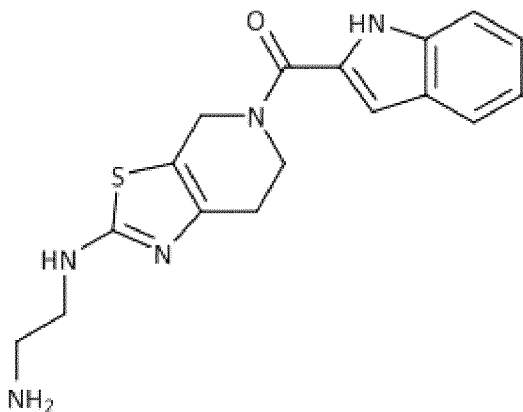


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли 1-амино-пропан-2-ол (1,503 мл, 19,21 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 20 часов. Затем, смесь сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0300 г, выход 36%)

Rt (способ А) 3,11 мин, m/z 357 [M+H]⁺.

Пример 179

N1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]этан-1,2-диамин

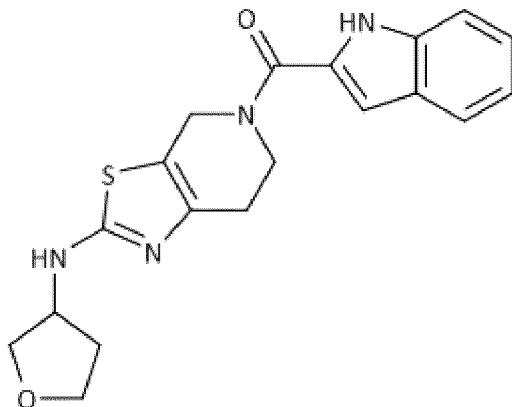


К (2-бром-6,7-дигидроthиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли этан-1,2-диамин (1,552 мл, 23,19 ммоль). Смесь перемешивали при 36°C в течение 20 часов. Затем, смесь сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0225 г, выход 79%)

Rt (способ В) 2,06 мин, m/z 342 [M+H]⁺.

Пример 180

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-(оксолан-3-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]thиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

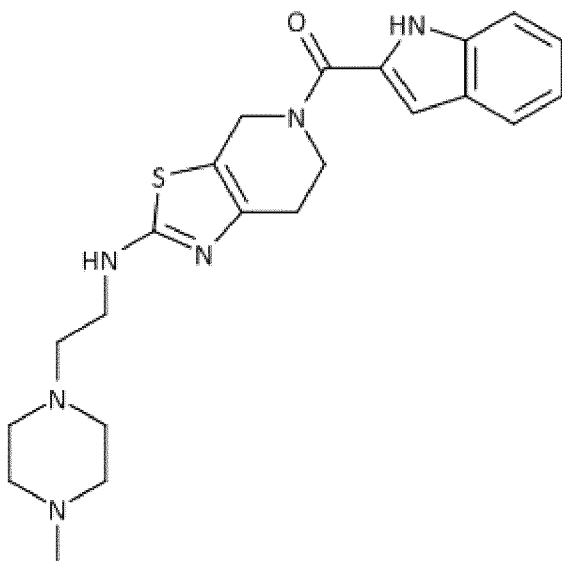


К (2-бром-6,7-дигидроthиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли тетрагидрофуран-3-амин (0,250 мл, 2,90 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 96 часов. Затем, смесь сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0023 г, выход 7%)

Rt (способ А) 3,22 мин, m/z 369 [M+H]⁺.

Пример 181

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]thиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

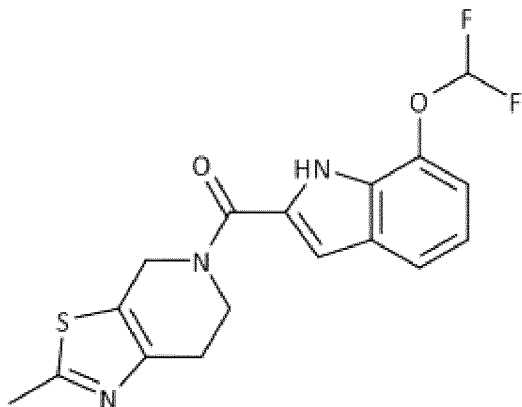


К (2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-ил)(1Н-индол-2-ил)метанону (0,030 г, 0,083 ммоль) добавляли 2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-амин (0,248 мл, 1,656 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 48 часов. Смесь сразу очищали методом обращенно-фазовой HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,0053 г, выход 15%)

Rt (способ А) 2,90 мин, m/z 425 $[M+H]^+$.

Пример 182

7-(дифторметокси)-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол

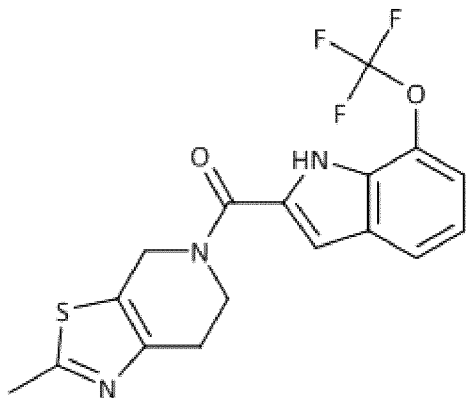


К (7-дифторметокси)-1Н-индол-2-карбоновой кислоте (0,0320 г, 0,141 ммоль) добавляли НАТУ (0,0509 г, 0,134 ммоль) в виде раствора в DMF (0,4 мл), а затем 2-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридина гидробромид (30 мг, 0,128 ммоль). Затем, добавляли триэтиламин (0,071 мл, 0,51 ммоль) в виде раствора в DMF (0,4 мл), и перемешивали смесь в течение 24 ч. Добавляли воду (1 капля), смесь фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта.

Rt (способ А) 3,25 мин, m/z 364 $[M+H]^+$.

Пример 183

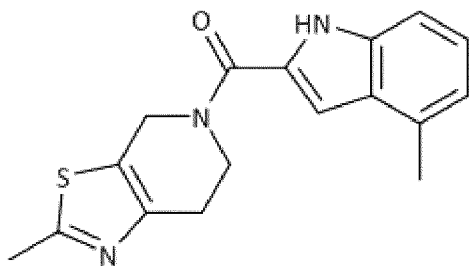
2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-7-(трифторметокси)-1Н-индол



Rt (способ А) 3,49 мин, m/z 382 $[M+H]^+$.

Пример 184

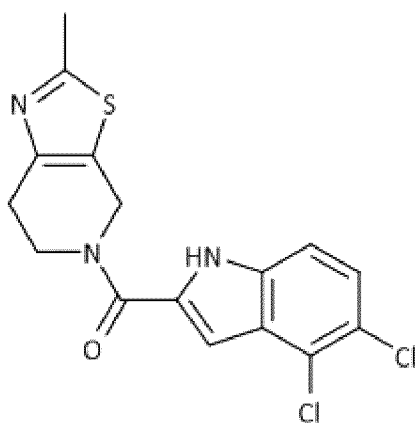
4-метил-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 312 [M+H]⁺.

Пример 185

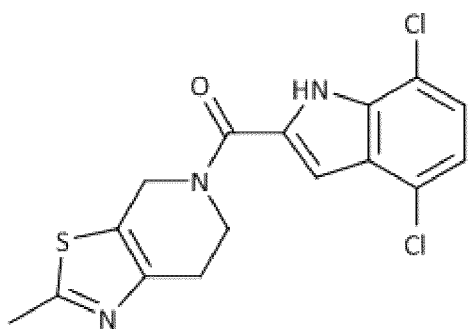
4,5-дихлор-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,53 мин, m/z 366/368 [M+H]⁺.

Пример 186

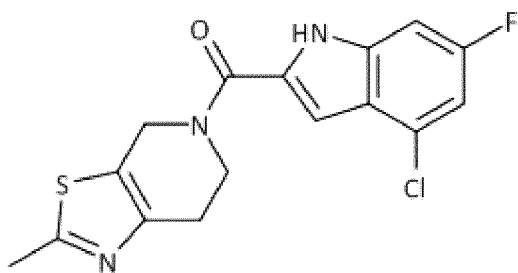
4,7-дихлор-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,53 мин, m/z 366/368 [M+H]⁺.

Пример 187

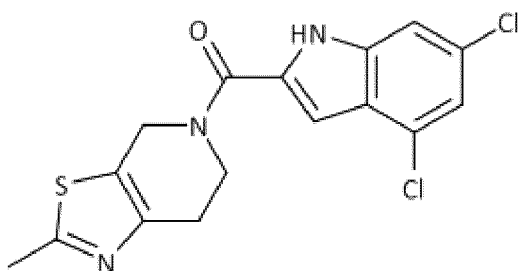
4-хлор-6-фтор-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,44 мин, m/z 350/352 $[M+H]^+$.

Пример 188

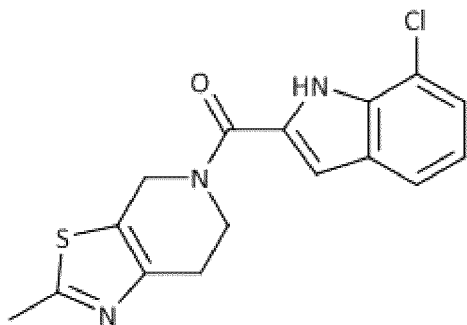
4,6-дихлор-2- $\{2\text{-метил-}4H,5H,6H,7H\text{-}[1,3]\text{тиазоло}[5,4\text{-с}]\text{пиридин-}5\text{-карбонил}\}$ -1H-индол



Rt (способ А) 3,64 мин, m/z 366/368 $[M+H]^+$.

Пример 189

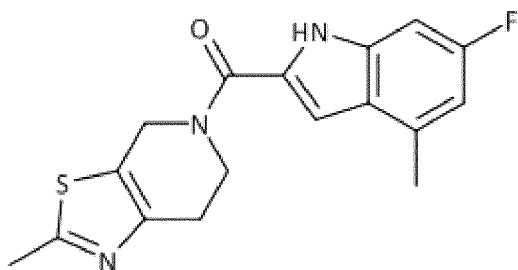
7-хлор-2- $\{2\text{-метил-}4H,5H,6H,7H\text{-}[1,3]\text{тиазоло}[5,4\text{-с}]\text{пиридин-}5\text{-карбонил}\}$ -1H-индол



Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 332/334 $[M+H]^+$.

Пример 190

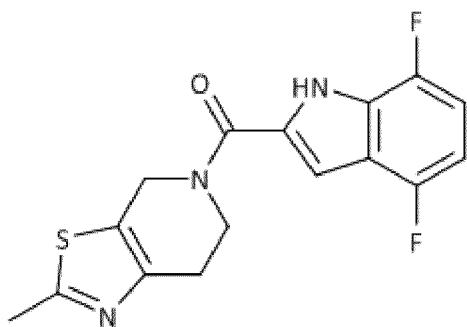
6-фтор-4-метил-2- $\{2\text{-метил-}4H,5H,6H,7H\text{-}[1,3]\text{тиазоло}[5,4\text{-с}]\text{пиридин-}5\text{-карбонил}\}$ -1H-индол



Rt (способ А) 3,31 мин, m/z 330 $[M+H]^+$.

Пример 191

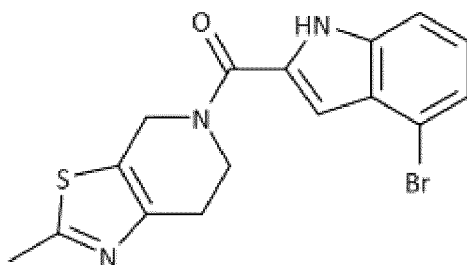
4,7-дифтор-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,23 мин, m/z 334 [M+H]⁺.

Пример 192

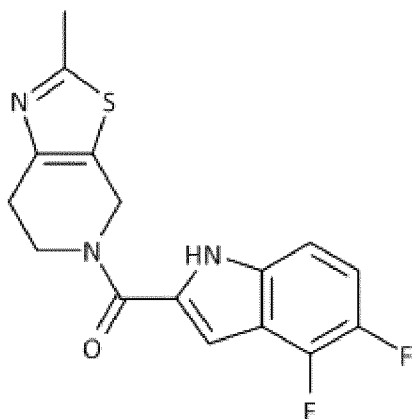
7-бром-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 377/379 [M+H]⁺.

Пример 193

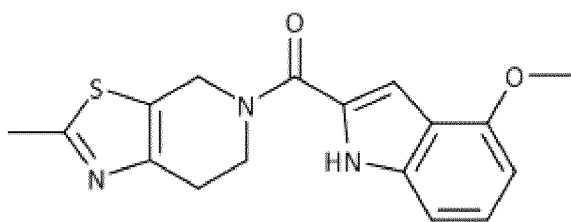
4,5-дифтор-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,26 мин, m/z 334 [M+H]⁺.

Пример 194

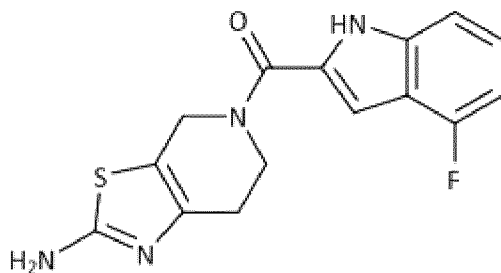
4-метокси-2-{2-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (способ А) 3,10 мин, m/z 328 $[M+H]^+$.

Пример 195

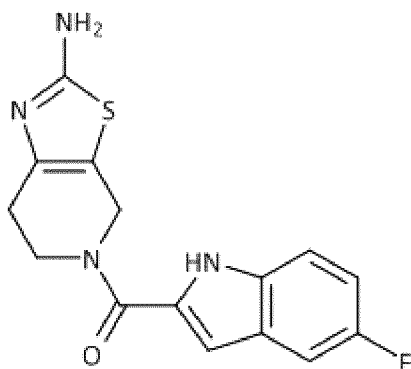
5-(4-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ В) 2,37 мин, m/z 317 $[M+H]^+$.

Пример 196

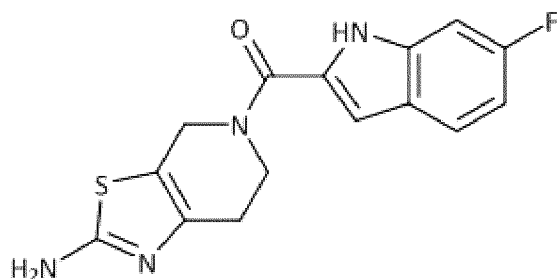
5-(5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ В) 2,33 мин, m/z 317 $[M+H]^+$.

Пример 197

5-(6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

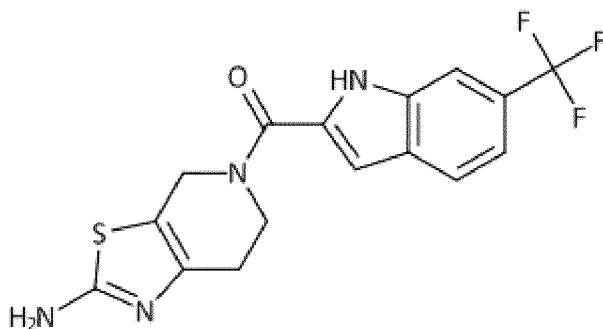


Rt (способ В) 2,34 мин, m/z 317 $[M+H]^+$.

Пример 198 - намеренно оставлен пустым

Пример 199

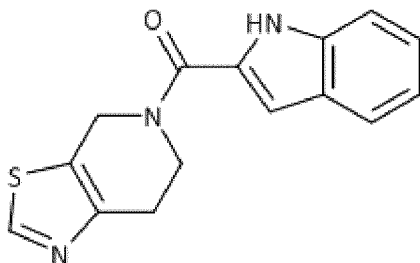
5-[6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ В) 2,49 мин, m/z 368 $[M+H]^+$.

Пример 200

2-{4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол

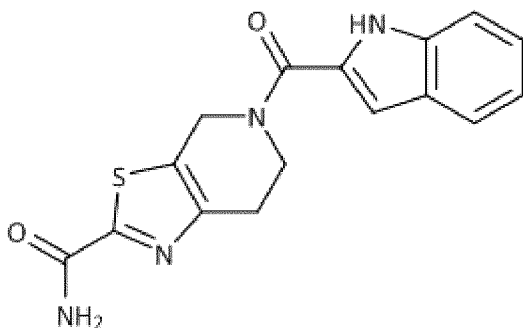


К 1H-индол-2-карбоновой кислоте (0,0230 г, 0,141 ммоль) в DMF (0,3 мл) добавляли триэтиламин (0,150 мл, 1,079 ммоль) и HATU (0,0560 г, 0,148 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридина дигидрохлорид (0,030 г, 0,141 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем фильтровали, и очищали фильтрат методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,015 г, выход 37%).

Rt (способ А) 2,98 мин, m/z 284 $[M+H]^+$.

Пример 201

5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид



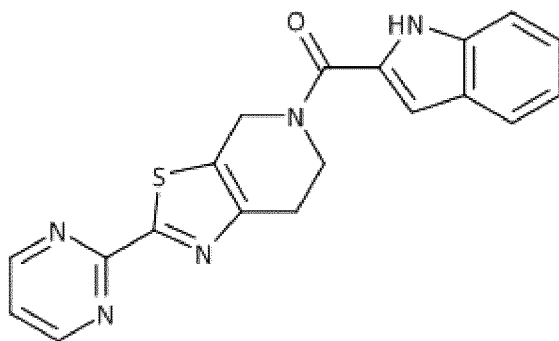
К охлажденному (0°C) раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0130 г, 0,078 ммоль), 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбоксамид-2,2,2-трифторацетата (0,022 г, 0,074 ммоль) и триэтиламина (0,051 мл, 0,7 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (0,0160 г, 0,081 ммоль) и HOAt (0,001 г, 0,007 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и

перемешивали в течение 20 ч. Смесь разбавляли MeCN (2 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,010 г, выход 40%).

Rt (способ А) 2,85 мин, m/z 327 $[M+H]^+$.

Пример 202

2-[2-(пиримидин-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил]-1Н-индол

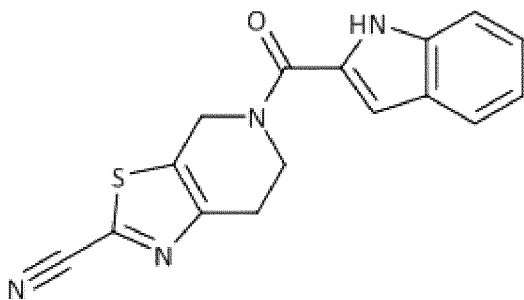


К охлажденному (0°C) раствору 1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0170 г, 0,104 ммоль), 2-(пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2,2,2-трифторацетата (0,033 г, 0,099 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,7 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (0,0210 г, 0,109 ммоль) и HOAt (0,0013 г, 0,010 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 48 ч. Смесь разбавляли MeCN (2 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,025 г, выход 66%).

Rt (способ А) 3,04 мин, m/z 362 $[M+H]^+$.

Пример 203

5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбонитрил



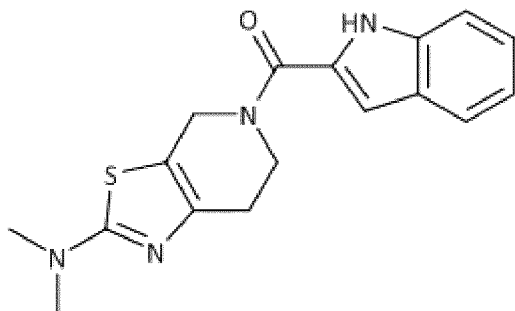
К охлажденному (0°C) раствору 1Н-индол-2-карбоновой кислоты (0,0072 г, 0,045 ммоль), 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-карбонитрил-2,2,2-трифторацетата (0,012 г, 0,043 ммоль) и триэтиламина (0,030 мл, 0,21 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (0,0091 г, 0,047 ммоль) и HOAt (0,0006 г, 0,047 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 20 ч. Смесь разбавляли MeCN (2 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,005 г, выход 36%).

Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 309 $[M+H]^+$.

Пример 204

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N,N-диметил-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-

2-амин

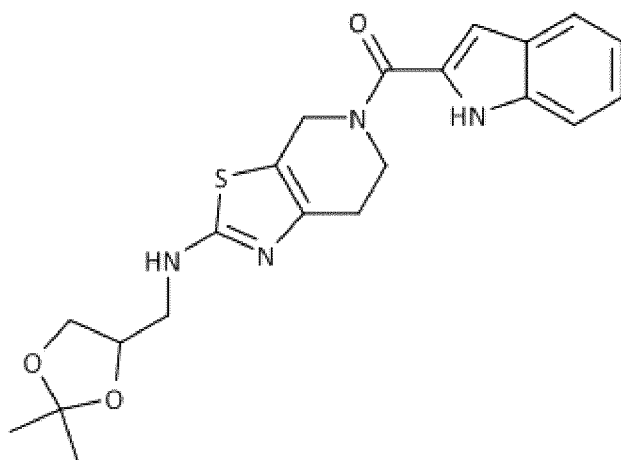


К охлажденному (0°C) раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0160 г, 0,100 ммоль), N, N-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин бис(2,2,2-трифторацетата) (0,039 г, 0,095 ммоль) и триэтиламина (0,066 мл, 0,47 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли EDCI (0,020 г, 0,104 ммоль) и HOAt (0,0012 г, 0,094 ммоль). Смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 48 ч. Смесь разбавляли MeCN (2 мл) и очищали методом HPLC со щелочной подвижной фазой с получением целевого продукта (0,004 г, выход 12%).

Rt (способ A) 3,19 мин, m/z 327 [M+H]⁺.

Пример 205

N-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

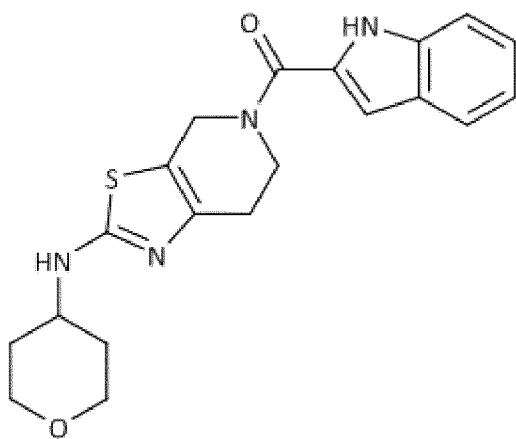


Rt (способ A) 3,17 мин, m/z 413 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,11 (с, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,21 (т, J=5,3 Гц, 2H), 5,15-4,67 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 1H), 4,34-4,14 (м, 2H), 4,11 (дд, J=8,3, 6,5 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=8,3, 6,2 Гц, 1H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,43-3,33 (м, 1H), 2,97-2,81 (м, 2H), 1,48 (с, 3H), 1,39 (с, 3H).

Пример 206

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(оксан-4-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

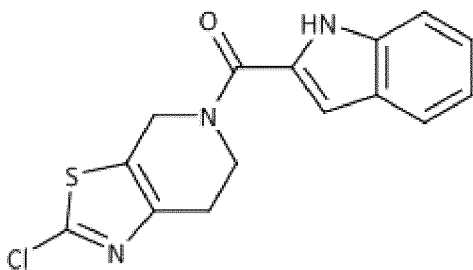


Rt (способ А) 3,03 мин, m/z 383 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 5,17-4,29 (м, 2H), 4,05-3,91 (м, 2H), 3,88-3,78 (м, 2H), 3,75-3,63 (м, 1H), 3,44-3,36 (м, 2H), 2,73-2,61 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,48-1,34 (м, 2H).

Пример 207

2-{2-хлор-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1Н-индол

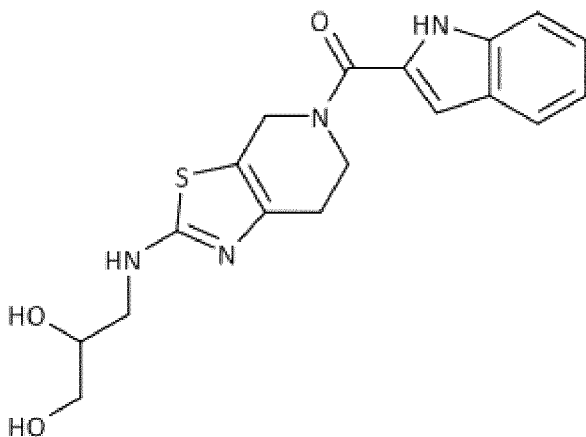


Rt (способ А) 3,36 мин, m/z 318 $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,29-4,65 (м, 2H), 4,28-3,83 (м, 2H), 3,08-2,79 (м, 2H).

Пример 208

3-{[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1,2-диол

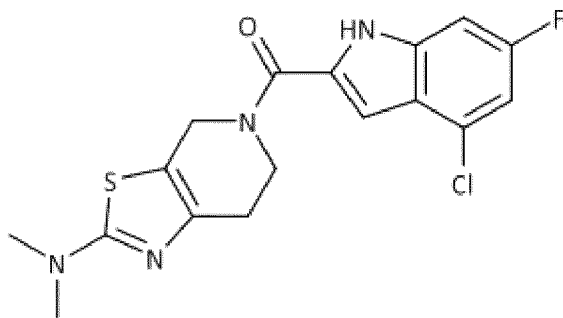


Rt (способ А) 2,69 мин, m/z 373 $[M+H]^+$.

1H -ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,05 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 1H), 4,85 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,95-4,55 (м, 2H), 4,65 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,13-3,81 (м, 2H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,19-3,08 (м, 1H), 2,79-2,58 (м, 2H) - один сигнал (3H) совпадает с сигналом H_2O .

Пример 209

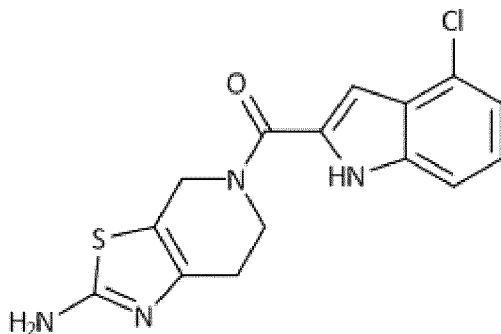
5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N,N-диметил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 3,77 мин, m/z 379/381 $[M+H]^+$.

Пример 210

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

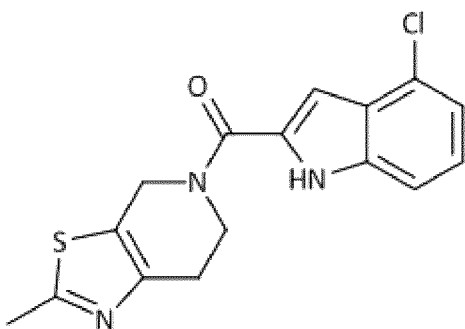


К раствору 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин дигидрохлорида (0,030 г, 0,132 ммоль) и триэтиламина (0,080 г, 0,789 ммоль, 0,110 мл) в безводном DMF (1 мл) добавляли 4-хлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (0,0257 г, 0,132 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 90 мин. К реакционной смеси добавляли DMSO (2 мл), и фильтровали смесь. Раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии со щелочной подвижной фазой (препаративная колонка Reveleris X select, вода/ацетонитрил/ NH_4HCO_3) с получением целевого продукта (0,031 г, выход 67%).

Rt (способ В) 3,06 мин, m/z 333/335 $[M+H]^+$.

Пример 211

4-хлор-2-{2-метил-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил}-1H-индол



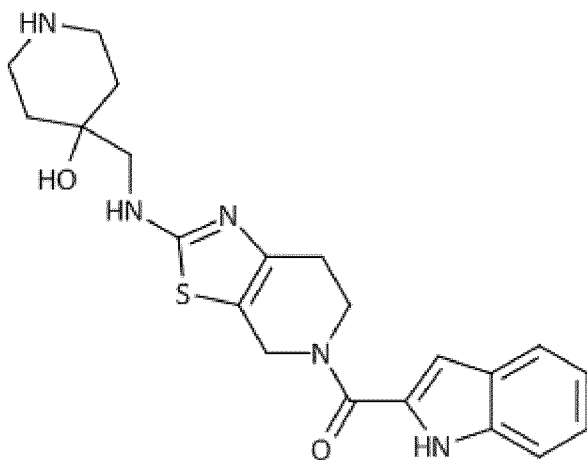
К раствору 2-метил4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридина (0,030 г, 0,195 ммоль) и триэтиламина (0,0591 г, 0,584 ммоль, 0,081 мл) в безводном DMF (1 мл) добавляли 4-хлор-1H-индол-2- карбоновую кислоту (0,038 г, 0,195 ммоль), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 90 мин. DMSO (2 мл) добавляли to реакционную смесь и смесь фильтровали. Раствор очищали методом обращенно-фазовой хроматографии со щелочной подвижной фазой (препаративная колонка Reveleris X select, вода/ацетонитрил/ NH_4HCO_3) с получением целевого продукта (0,023 г, выход 34%).

Rt (способ C) 1,981 мин, m/z 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примеры 212-214 - намеренно оставлены пустыми

Пример 215

4-((5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино} метил)пиперидин-4-ол

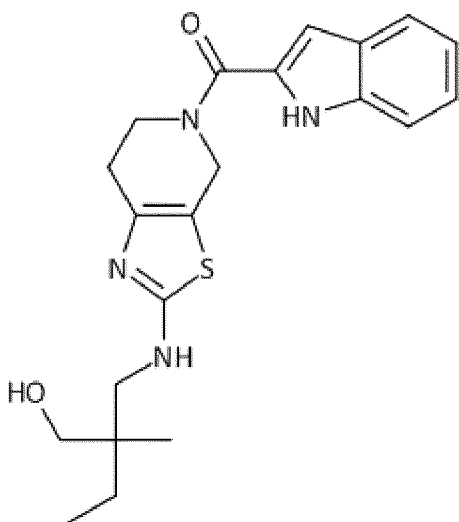


Rt (способ B) 1,95 мин, m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68-11,63 (м, 1H), 8,85-8,65 (м, 1H), 8,65-8,41 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 1H), 5,00 (д, J=190,2 Гц, 3H), 4,01 (с, 2H), 3,15 (д, J=12,3 Гц, 2H), 3,02 (д, J=10,9 Гц, 2H), 2,73 (с, 2H), 1,71 (д, J=12,1 Гц, 4H) - один сигнал (4H) совпадает с сигналом H_2O

Пример 216

2-((5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино} метил)-2-метилбутан-1-ол

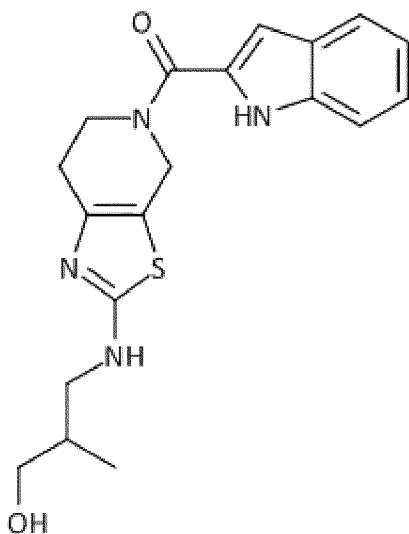


Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 399 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (м, 1H) 7,49 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 4,86 (т, J=6,1 Гц, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,16-3,06 (м, 4H), 2,64 (м, 2H), 1,26-1,20 (м, 2H), 0,81-0,75 (м, 6H)

Пример 217

3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2-метилпропан-1-ол

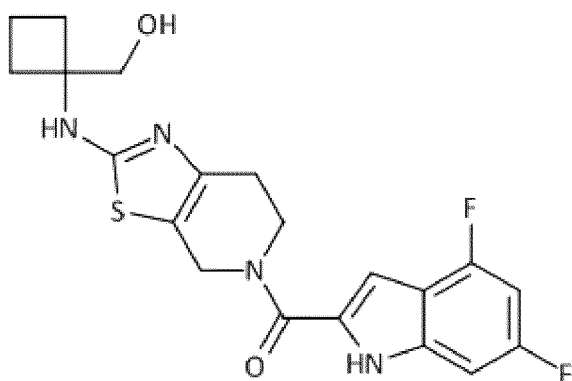


Rt (способ А) 3 мин, m/z 371 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,49 (т, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 4,91-4,62 (м, 2H), 4,57 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,07-3,90 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,71-2,60 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 218

(1-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

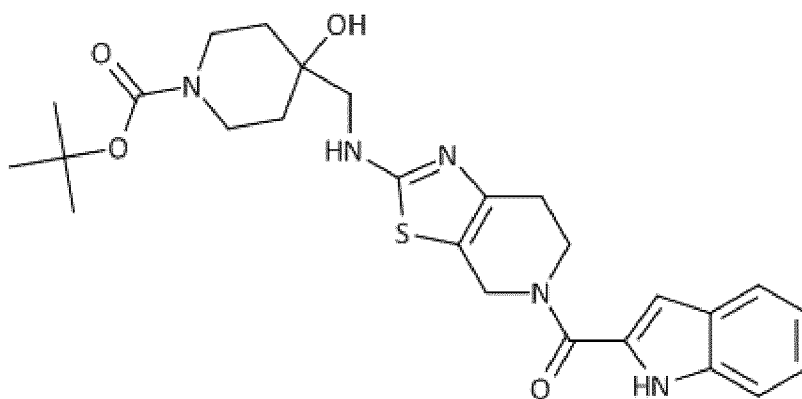


Rt (способ А) 3,31 мин, m/z 419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 4,95 (м, 1H), 4,75 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,11 (м, 4H), 1,86-1,67 (м, 2H)

Пример 219

трет-бутил-4-гидрокси-4-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат

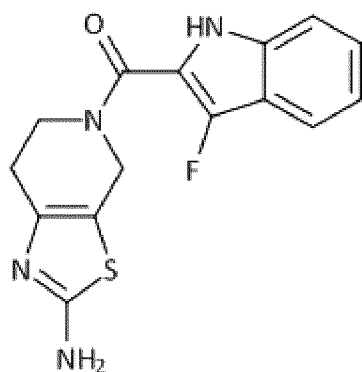


Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 512 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,1, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,90-6,87 (м, 1H), 5,19-4,40 (м, 3H), 4,09-3,85 (м, 2H), 3,73-3,58 (м, 2H), 3,23 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,17-2,92 (м, 2H), 2,74-2,59 (м, 2H), 1,48-1,40 (м, 4H), 1,38 (с, 9H).

Пример 220

5-(3-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

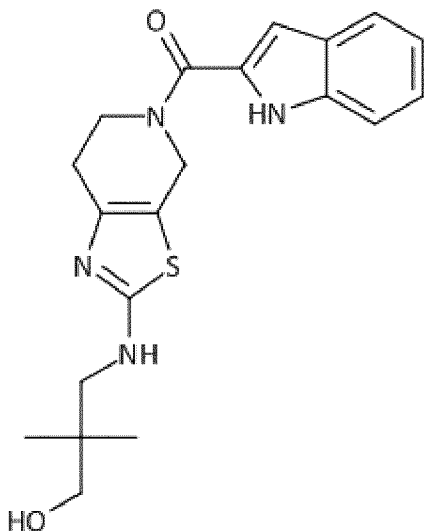


Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 317 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,47 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 1H), 7,27 (дд, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,84 (с, 2H), 4,67-4,58 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 2H), 2,66-2,58 (м, 2H).

Пример 221

3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2,2-диметилпропан-1-ол

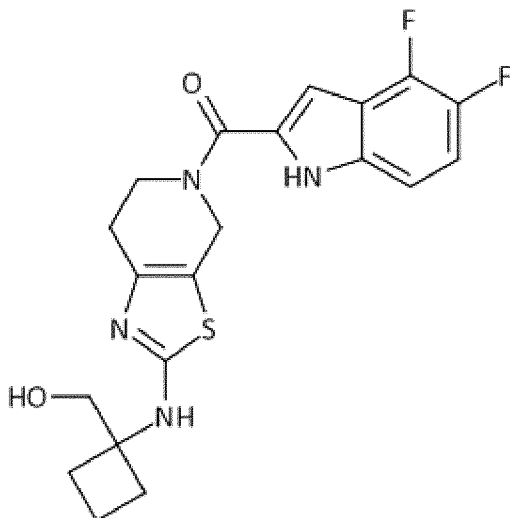


Rt (способ А) 3,2 мин, m/z 385 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,87 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,84-4,57 (м, 2H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,13-3,05 (м, 4H), 2,71-2,58 (м, 2H), 0,82 (с, 6H).

Пример 222

(1-{[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол



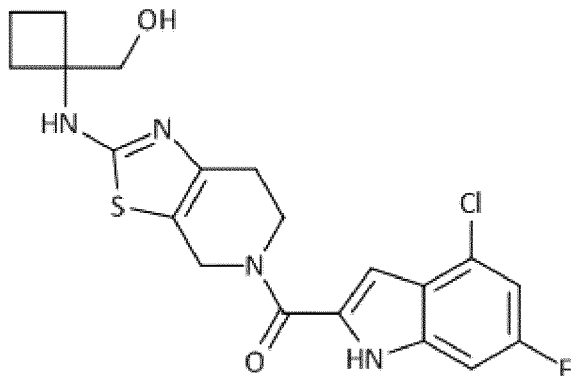
Rt (способ А) 3,28 мин, m/z 419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,23 (м, 2H), 6,99 (м, 1H),

4,95 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,75 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,62 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,12-2,08 (м, 4H), 1,87-1,67 (м, 2H)

Пример 223

(1-{[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

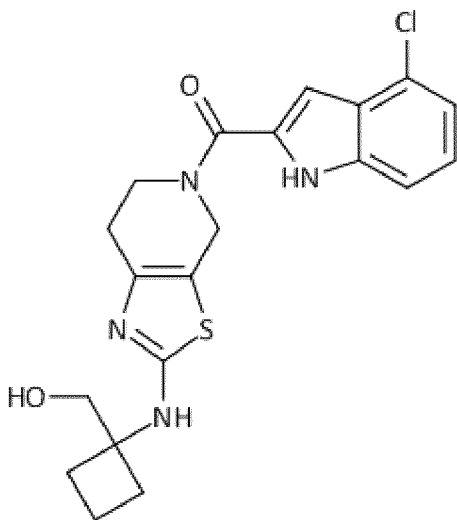


Rt (способ А) 3,45 мин, m/z 435/437 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,59 (с, 1H), 7,17 (д, J=9,5 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,96 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,76 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,62 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,15-2,05 (м, 4H), 1,87-1,67 (м, 2H) (NH индола не виден)

Пример 224

(1-{[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

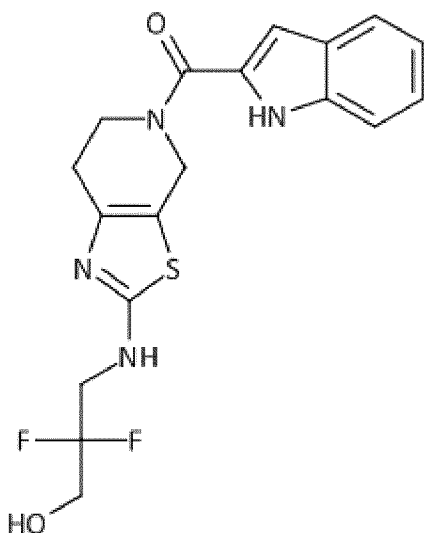


Rt (способ А) 3,36 мин, m/z 417/419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,02 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,14 (м, 1H), 6,86 (м, 1H), 4,96 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,76 (м, 2H), 3,97 (м, 2H), 3,62 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,13-2,08 (м, 4H), 1,84-1,67 (м, 2H)

Пример 225

2,2-дифтор-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1-ол

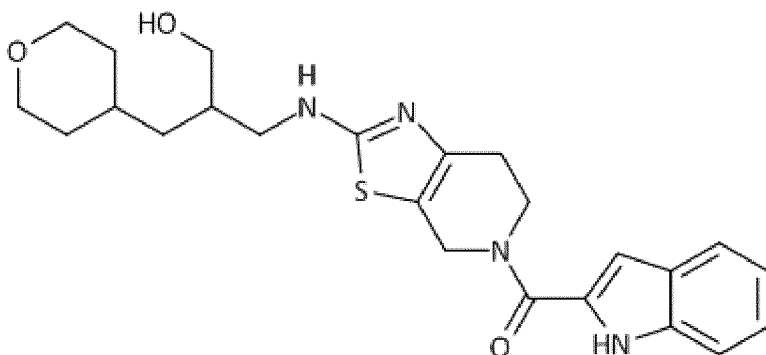


Rt (способ А) 3,07 мин, m/z 393 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,89 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 1H), 5,66 (т, J=6,5 Гц, 1H), 5,03-4,42 (м, 2H), 4,17-3,89 (м, 2H), 3,75 (тд, J=14,6, 5,9 Гц, 2H), 3,61 (тд, J=13,3, 6,3 Гц, 2H), 2,79-2,58 (м, 2H).

Пример 226

3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2-[(оксан-4-ил)метил]пропан-1-ол

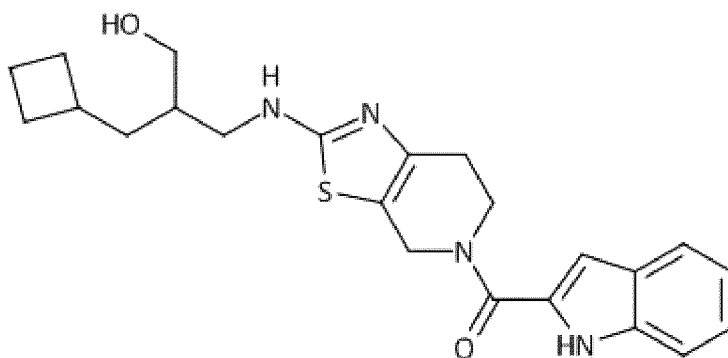


Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 455 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,99-4,53 (м, 3H), 4,12-3,89 (м, 2H), 3,88-3,73 (м, 2H), 3,32-3,21 (м, 4H), 3,17 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,72-2,59 (м, 2H), 1,83-1,70 (м, 1H), 1,68-1,46 (м, 3H), 1,29-1,03 (м, 4H).

Пример 227

2-(циклобутилметил)-3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1-ол

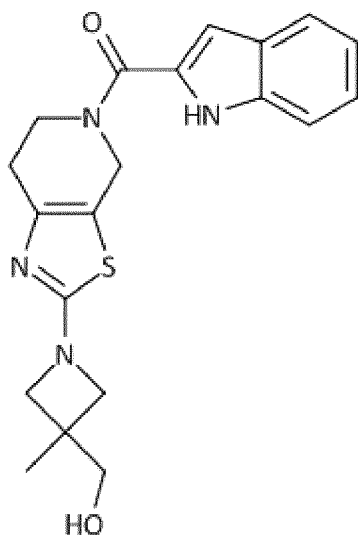


Rt (способ A) 3,52 мин, m/z 425 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52-7,39 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,18-4,50 (м, 3H), 4,10-3,85 (м, 2H), 3,31-3,21 (м, 2H), 3,15 (д, $J=13,0$, 7,2, 6,4 Гц, 2H), 2,78-2,58 (м, 2H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,06-1,91 (м, 2H), 1,88-1,67 (м, 2H), 1,64-1,48 (м, 3H), 1,45-1,28 (м, 2H).

Пример 228

{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-метилазетидин-3-ил} метанол

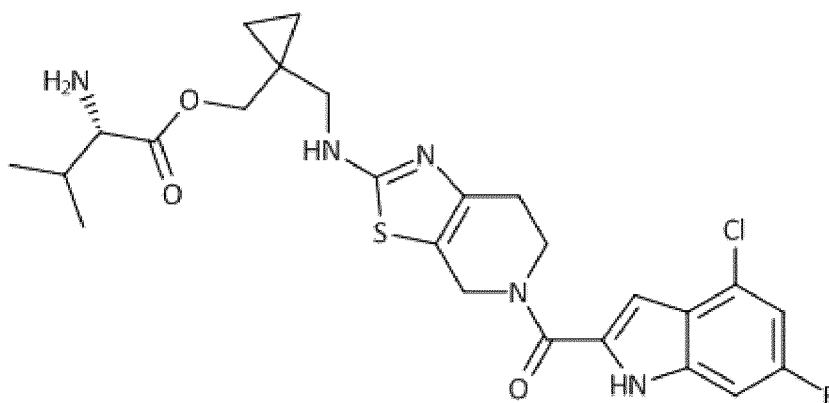


Rt (способ D) 2,86 мин, m/z 383 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 1H), 4,80 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,69-4,31 (м, 2H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,50 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,27-3,05 (м, 4H), 2,97 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 2,64-2,51 (м, 2H), 0,87 (с, 3H).

Пример 229

1-({[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метил-(2S)-2-амино-3-метилбутаноат

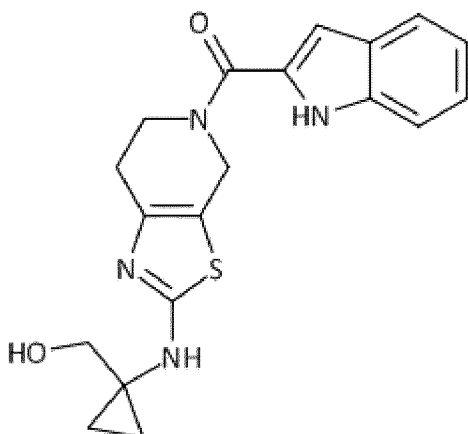


Rt (способ А) 3,59 мин, m/z 534/536 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,08 (с, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 6,88 (м, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,03-3,89 (м, 4H) 3,25 (м, 2H), 3,14 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,63 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 0,87 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,81 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,57-0,50 (м, 4H)

Пример 230

(1-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклопропил)метанол

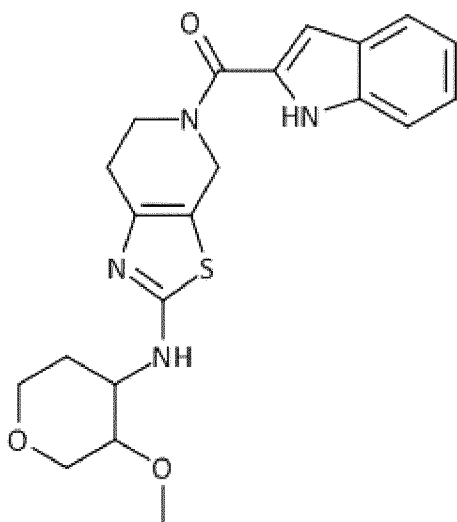


Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 369 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,05-4,46 (м, 3H), 4,14-3,81 (м, 2H), 3,49 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,76-2,59 (м, 2H), 0,82-0,62 (м, 4H).

Пример 231

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(3-метоксиоксан-4-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

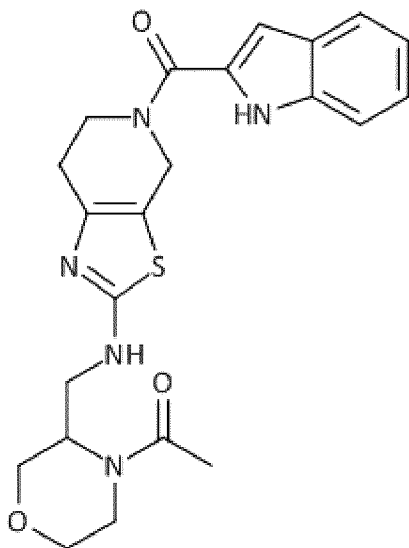


Rt (способ А) 3,02 мин, m/z 413 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,66-7,58 (м, 1,3H), 7,55-7,47 (м, 0,7H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,97-4,47 (м, 2H), 4,09-3,88 (м, 3,6H), 3,80-3,56 (м, 1,4H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,31 (с, 1H), 3,27 (м, 2,3H), 3,19-3,07 (м, 0,7H), 2,75-2,59 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 0,3H), 1,84-1,70 (м, 0,7H), 1,66-1,55 (м, 0,7H), 1,52-1,37 (м, 0,3H).

Пример 232

1-[3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)морфолин-4-ил]этан-1-он

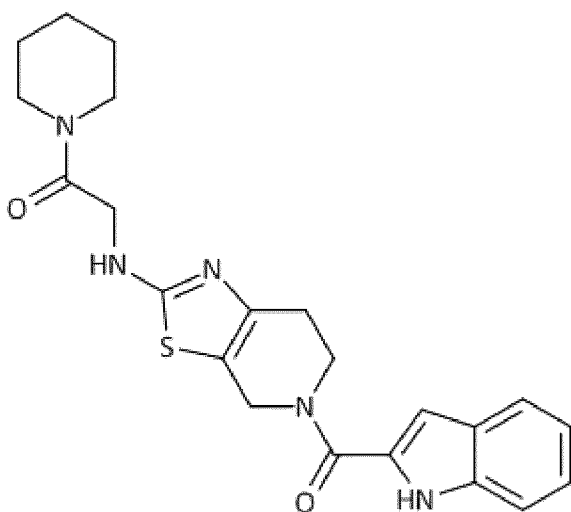


Rt (способ А) 2,88 мин, m/z 440 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,80 (т, J=5,5 Гц, 0,66H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=5,5 Гц, 0,33H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 5,03-4,55 (м, 2H), 4,50-4,40 (м, 0,33H), 4,09 (д, J=13,6 Гц, 0,66H), 4,06-3,86 (м, 3H), 3,81 (т, J=13,3 Гц, 2H), 3,56-3,46 (м, 3H), 3,22-3,07 (м, 1,33H), 2,94-2,82 (м, 0,66H), 2,76-2,60 (м, 2H), 2,01 (с, 2H), 1,96 (с, 1H) - Наблюдается смесь ~2:1 конформеров.

Пример 233

2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он

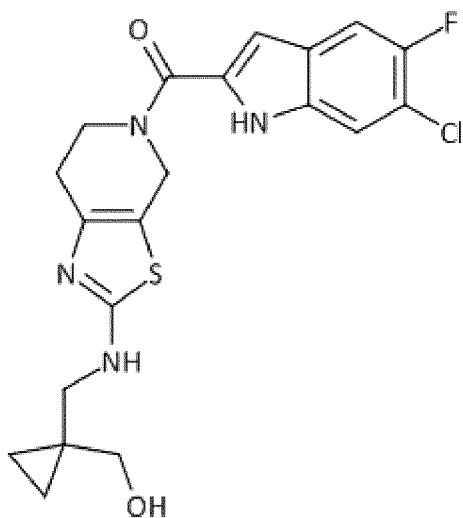


Rt (способ А) 3,19 мин, m/z 424 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,55 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 5,10-4,39 (м, 2H), 4,09 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,04-3,82 (м, 2H), 3,46-3,37 (м, 4H), 2,77-2,58 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,55-1,47 (м, 2H), 1,47-1,34 (м, 2H).

Пример 234

[1-({[5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

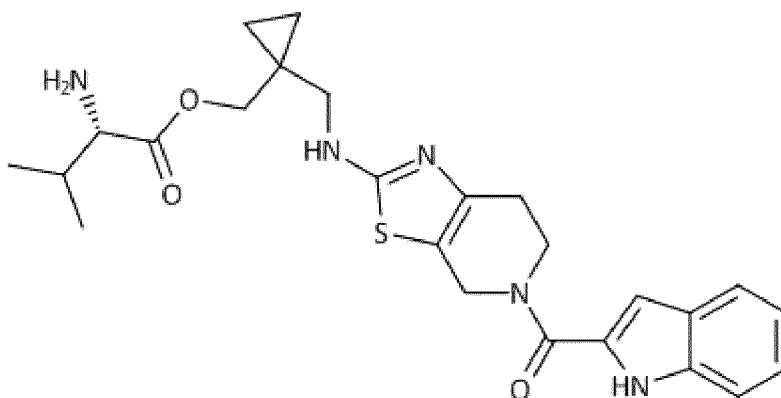


Rt (способ А) 3,27 мин, m/z 435/437 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (с, 1H), 7,62 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,52 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 4,65 (м, 3H), 3,96 (м, 2H), 3,27 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 2H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 235

[1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метил-(2S)-2-амино-3-метилбутаноат

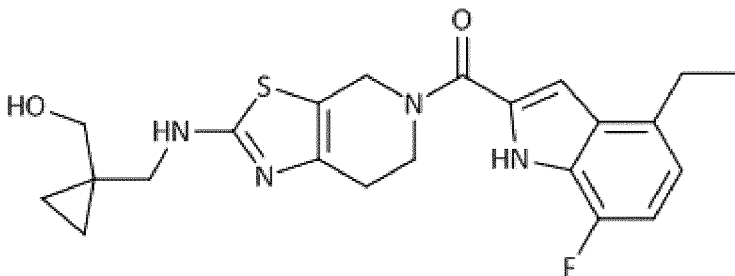


Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 482 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,73 (м, 2H), 4,03-3,90 (м, 4H) 3,25 (м, 2H), 3,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 2,64 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 0,88 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,82 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,57 (м, 2H), 0,51 (м, 2H)

Пример 236

1-((5-(4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метил)циклопропил]метанол

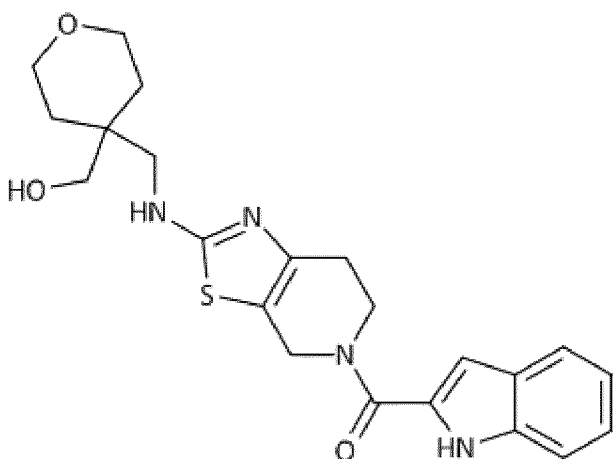


Rt (способ А) 3,35 мин, m/z 429 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (с, 1H), 7,50 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 6,92 (м, 2H), 6,81 (м, 1H), 4,71-4,64 (м, 3H), 3,93 (м, 2H), 3,28 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,23 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,85 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,64 (м, 2H), 1,26 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 237

4-((5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метил)оксан-4-ил]метанол

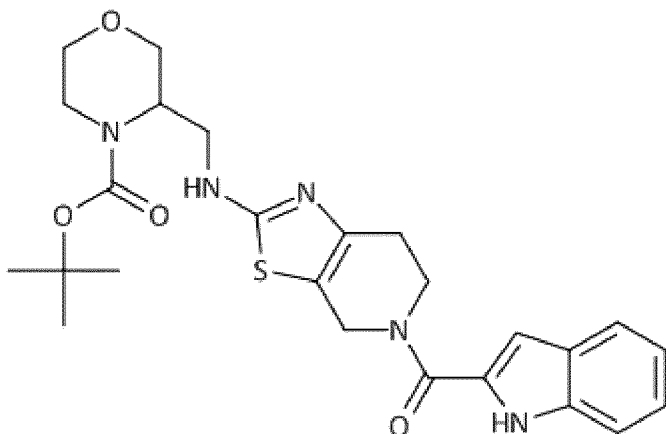


Rt (способ А) 3, 00 мин, m/z 427 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,97-4,50 (м, 3H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,62-3,48 (м, 4H), 3,30-3,21 (м, 4H), 2,72-2,56 (м, 2H), 1,43-1,29 (м, 4H).

Пример 238

трет-бутил-3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)морфолин-4-карбоксилат

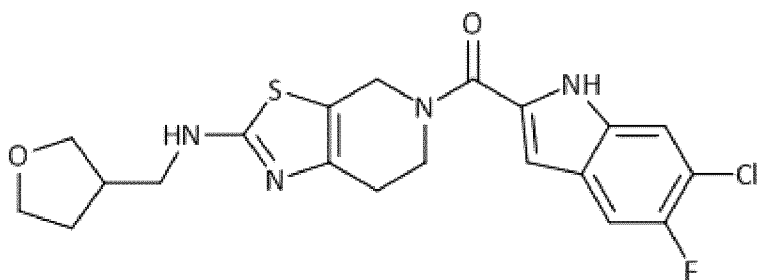


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 498 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,13 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,2, 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 5,85-5,17 (м, 1H), 5,17-4,64 (м, 2H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,21-4,05 (м, 2H), 3,87 (д, $J=11,9$ Гц, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H), 3,61 (дд, $J=12,0, 3,5$ Гц, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,24-3,10 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 2H), 1,44 (с, 9H).

Пример 239

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



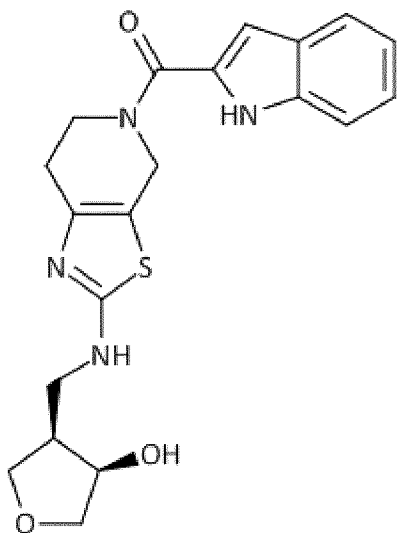
Rt (способ А) 3,31 мин, m/z 435/437 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,87 (с, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,54 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,98-4,51 (м, 2H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5, 5,4$ Гц, 1H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,75-2,59 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,01-1,87 (м, 1H), 1,61-1,47 (м, 1H).

Пример 240 - намеренно оставлен пустым

Пример 241

(3R,4R)-4-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)оксолан-3-ол

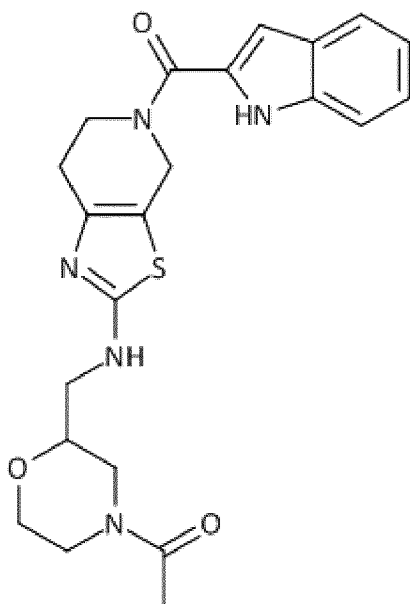


Rt (способ А) 2,87 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,01-4,49 (м, 2H), 4,22-4,14 (м, 1H), 4,10-3,89 (м, 2H), 3,86-3,75 (м, 2H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 2H), 3,31-3,15 (м, 1H), 2,77-2,59 (м, 2H), 2,40-2,26 (м, 1H).

Пример 242

1-[2-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)морфолин-4-ил]этан-1-ол

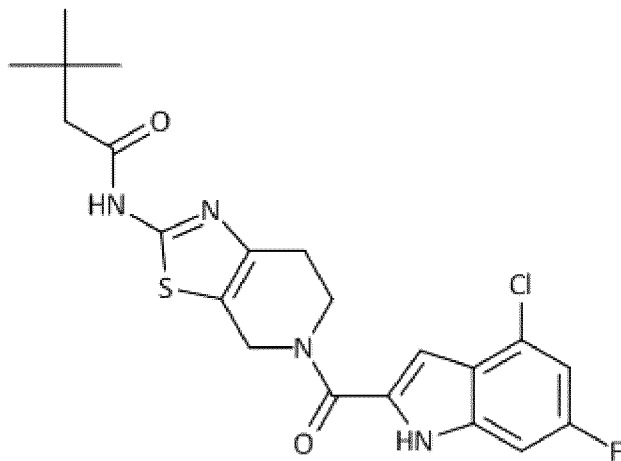


Rt (способ А) 2,88 мин, m/z 440 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,11 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,90-6,83 (м, 1H), 5,39-5,16 (м, 1H), 5,13-4,65 (м, 2H), 4,55-4,45 (м, 0,5H), 4,45-4,37 (м, 0,5H), 4,29-4,06 (м, 2H), 3,96 (дд, $J=10,9$, 3,4 Гц, 1H), 3,72-3,45 (м, 4H), 3,41-3,22 (м, 1,5H), 3,13-3,03 (м, 0,5H), 2,95-2,83 (м, 2H), 2,83-2,74 (м, 0,5H), 2,65-2,54 (м, 0,5H), 2,10 (с, 3H) - Наблюдается смесь ~1:1 конформеров.

Пример 243

N-[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3,3-диметилбутанамид

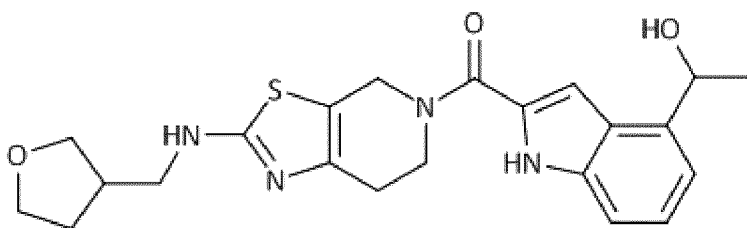


Rt (способ А) 3,82 мин, m/z 449/451 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,27-11,79 (м, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,20-4,60 (м, 2H), 4,12-3,98 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,29 (с, 2H), 0,99 (с, 9H).

Пример 244

1-[2-(2-[(оксолан-3-ил)метил]амино)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-4-ил]этан-1-ол

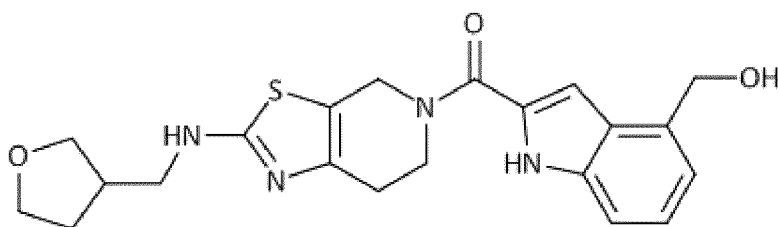


Rt (способ А) 2,72 мин, m/z 427 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,60 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,08 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 5,20-5,09 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 245

[2-(2-{[(оксолан-3-ил)метил]амино}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-4-ил]метанол

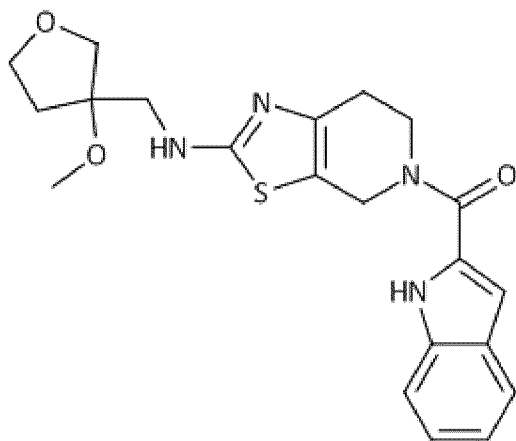


Rt (способ А) 2,65 мин, m/z 413 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21-7,11 (м, 1H), 7,05 (д, J=6,7 Гц, 1H), 6,96 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,16 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,87-4,65 (м, 4H), 4,08-3,89 (м, 2H), 3,79-3,65 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,20-3,13 (м, 2H), 2,72-2,60 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H).

Пример 246

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(3-метоксиоксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



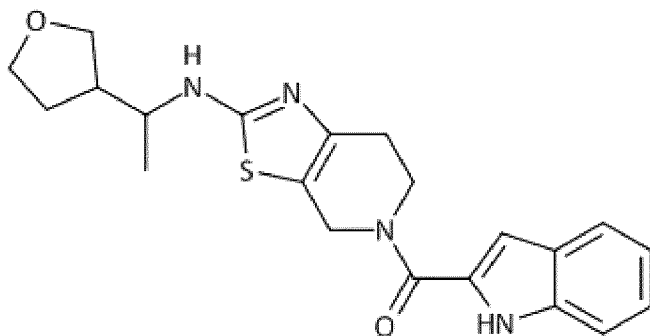
Rt (способ А) 3,02 мин, m/z 413 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (т, J=5,4 Гц,

1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=15,2, 0,9 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,92-4,56 (м, 2H), 4,12-3,88 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 3H), 3,61-3,45 (м, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,78-2,57 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H).

Пример 247

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(оксолан-3-ил)этил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

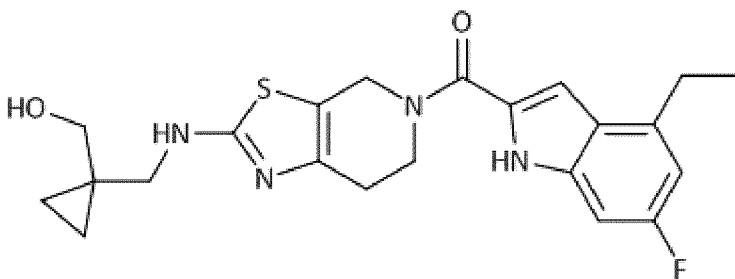


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 397 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,91-4,55 (м, 2H), 4,14-3,87 (м, 2H), 3,78-3,55 (м, 4H), 3,45-3,38 (м, 1H), 2,75-2,58 (м, 2H), 2,37-2,23 (м, 1H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,70-1,49 (м, 1H), 1,17-1,04 (м, 3H).

Пример 248

[1-({[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

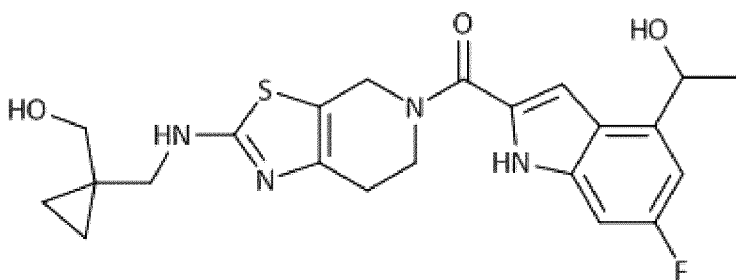


Rt (способ А) 3,35 мин, m/z 429 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 7,49 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,77 (м, 1H), 4,75-4,64 (м, 3H), 3,98 (м, 2H), 3,29 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,90 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 249

1-{6-фтор-2-[2-({[1-(гидроксиметил)циклопропил]метил}амино)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол-4-ил}этан-1-ол

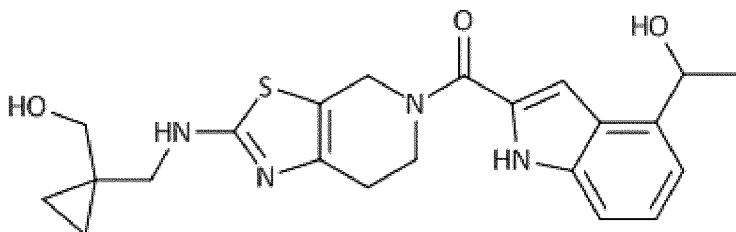


Rt (способ А) 2,82 мин, m/z 445 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 7,50 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,99 (м, 2H), 6,93 (м, 1H), 5,31 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,19-5,13 (м, 1H), 4,74-4,64 (м, 3H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,28 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 250

1-{2-[2-({[1-(гидроксиметил)циклопропил]метил}амино)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил]-1H-индол-4-ил}этан-1-ол

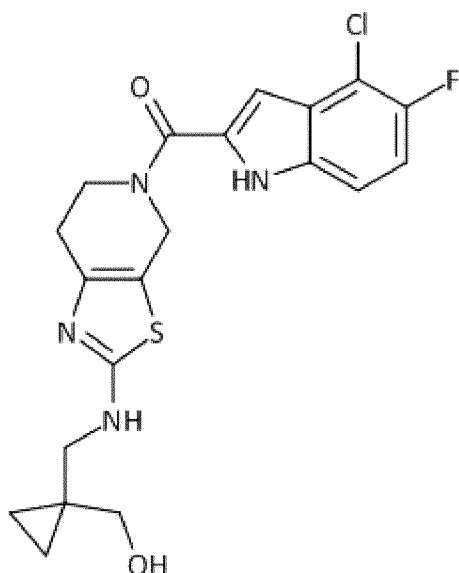


Rt (способ А) 2,71 мин, m/z 427 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,59 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,16-5,11 (м, 2H), 4,75-4,64 (м, 3H), 3,99 (м, 2H), 3,28 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 251

[1-({[5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

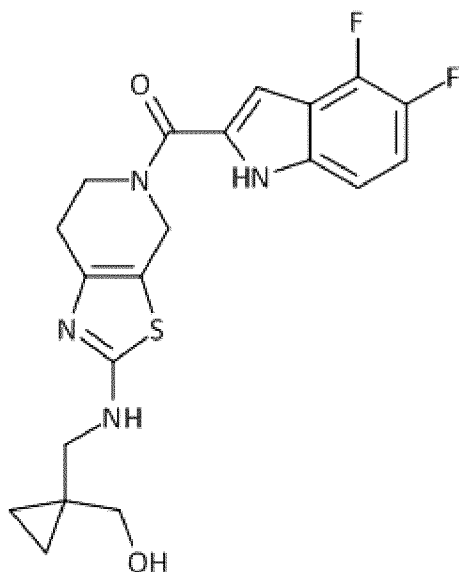


Rt (способ А) 3,26 мин, m/z 435/437 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,42 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,81-4,64 (м, 3H), 3,96 (м, 2H), 3,28 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,64 (м, 2H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 252

1-((5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метил)циклопропил]метанол

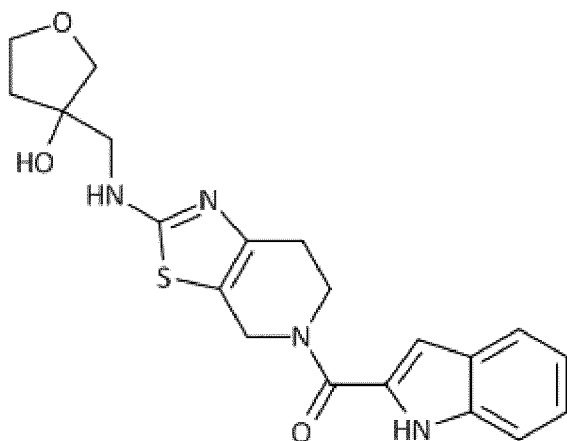


Rt (способ А) 3,17 мин, m/z 419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,81-4,64 (м, 3H), 3,96 (м, 2H), 3,28 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,23 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,65 (м, 2H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 253

3-((5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метил)оксолан-3-ол

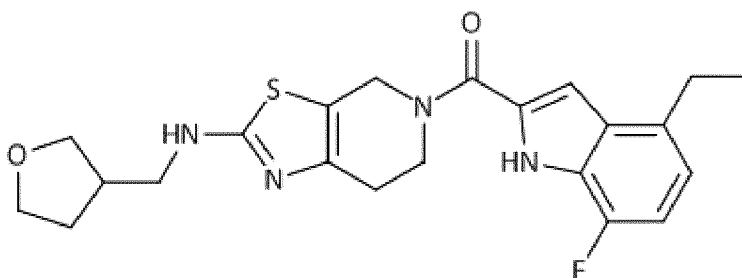


Rt (способ А) 2,84 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 5,11 (с, 1H), 5,04-4,45 (м, 2H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,86-3,70 (м, 2H), 3,61 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 3,47 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,75-2,57 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H).

Пример 254

5-(4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

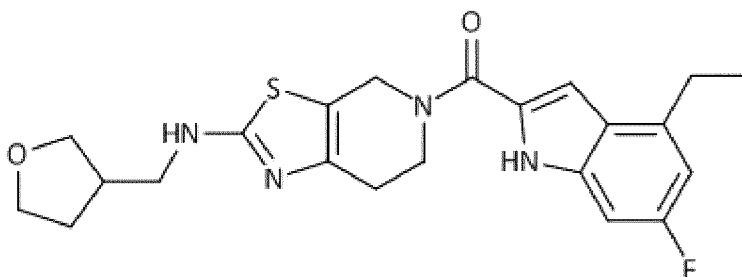


Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 429 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04 (с, 1H), 7,63 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,81 (дд, $J=7,9$, 4,3 Гц, 1H), 4,84-4,60 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 3H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,42 (дд, $J=8,6$, 5,4 Гц, 1H), 3,20-3,13 (м, 2H), 2,85 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,70-2,59 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,26 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 255

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

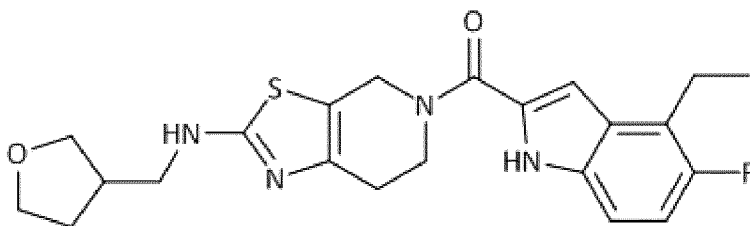


Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 429 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 7,62 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,77 (дд, J=10,9, 2,2 Гц, 1H), 4,91-4,50 (м, 2H), 4,04-3,90 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,90 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 256

5-(4-этил-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

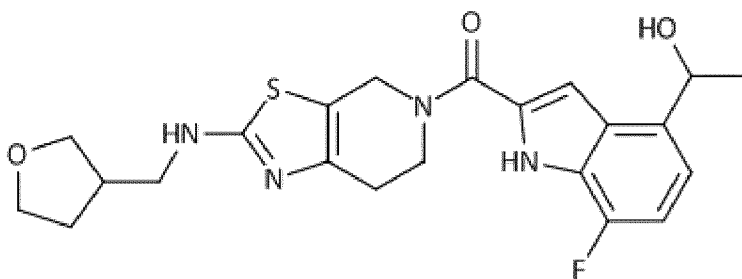


Rt (способ А) 3,44 мин, m/z 429 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,82 (с, 1H), 7,62 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,04-4,45 (м, 2H), 4,03-3,88 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 3,20-3,11 (м, 2H), 2,74-2,59 (м, 4H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 257

1-[7-фтор-2-(2-({[(оксолан-3-ил)метил]амино}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-4-ил]этан-1-ол

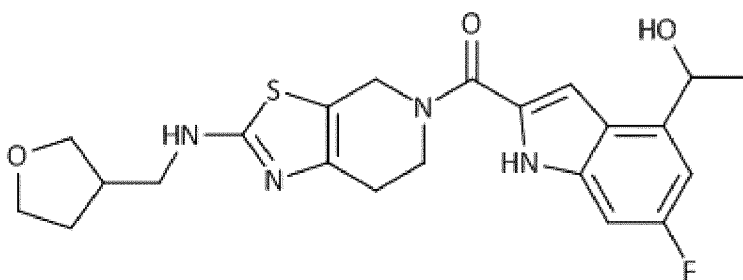


Rt (способ А) 2,78 мин, m/z 445 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,06-6,90 (м, 3H), 5,19 (д, J=3,8 Гц, 1H), 5,15-5,03 (м, 1H), 4,82-4,55 (м, 2H), 4,03-3,83 (м, 2H), 3,78-3,64 (м, 2H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,22-3,11 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,41 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 258

1-[6-фтор-2-(2-({[(оксолан-3-ил)метил]амино}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-4-ил]этан-1-ол

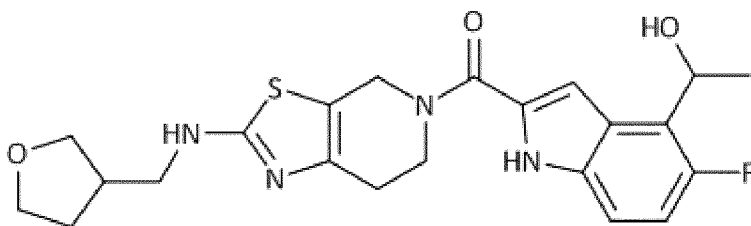


Rt (способ А) 2,83 мин, m/z 445 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,03-6,96 (м, 2H), 6,93 (дд, J=11,0, 2,2 Гц, 1H), 5,32 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,21-5,12 (м, 1H), 4,88-4,60 (м, 2H), 4,06-3,86 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,72-2,60 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 259

1-[5-фтор-2-(2-{[(оксолан-3-ил)метил]амино}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-4-ил]этан-1-ол

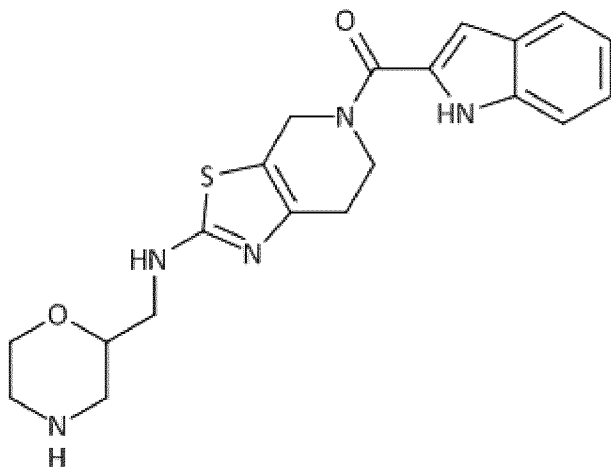


Rt (способ А) 2,83 мин, m/z 445 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (с, 1H), 7,62 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,4, 7,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,23-5,04 (м, 2H), 4,97-4,49 (м, 2H), 4,06-3,88 (м, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,64-3,54 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,5, 5,4 Гц, 1H), 3,21-3,10 (м, 2H), 2,75-2,58 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 1H), 1,63-1,48 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 260

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(морфолин-2-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

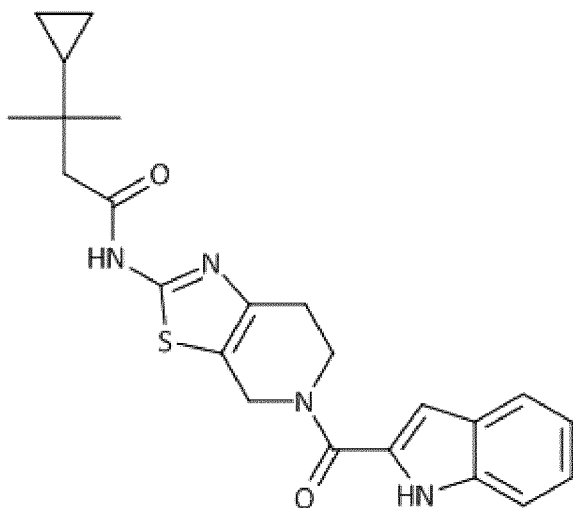


Rt (способ А) 3,01 мин, m/z 398 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,14 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,16 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93-6,79 (м, 1H), 5,43-5,18 (м, 1H), 5,17-4,59 (м, 2H), 4,37-3,99 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,62 (тд, $J=10,9$, 3,4 Гц, 1H), 3,49-3,37 (м, 1H), 3,31-3,18 (м, 1H), 3,01-2,76 (м, 5H), 2,68 (т, $J=11,1$ Гц, 1H).

Пример 261

3-циклопропил-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-метилбутанамид

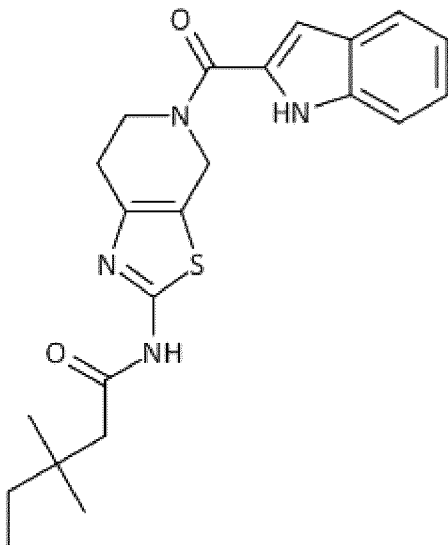


Rt (способ А) 3,66 мин, m/z 423 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,95 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,03-4,81 (м, 2H), 4,13-3,98 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,33 (с, 2H), 0,88-0,77 (м, 7H), 0,26-0,13 (м, 4H).

Пример 262

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3,3-диметилпентанамид

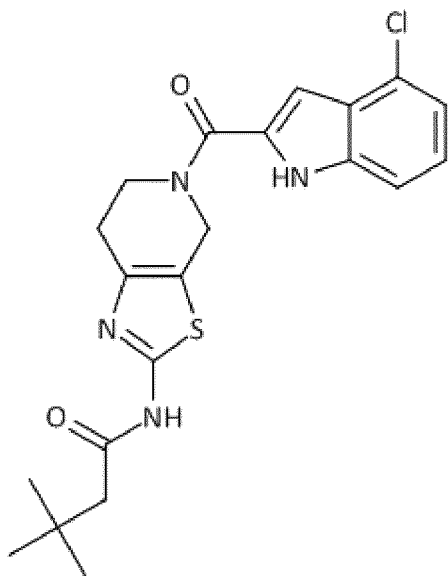


Rt (способ А) 3,68 мин, m/z 411 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,08-4,74 (м, 2H), 4,13-3,95 (м, 2H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,28 (с, 2H), 1,31 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 0,93 (с, 6H), 0,82 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 263

N-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3,3-диметилбутанамид

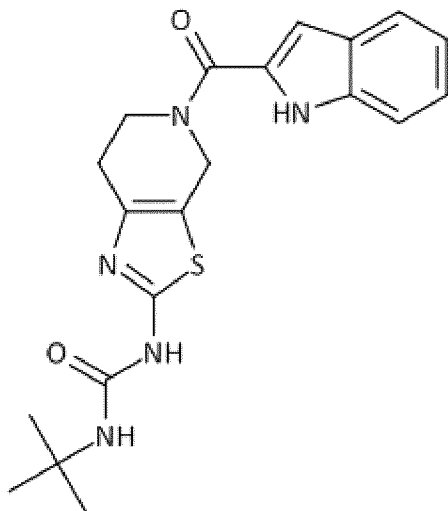


Rt (способ А) 3,73 мин, m/z 431/433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21-11,75 (м, 2H), 7,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,23-4,60 (м, 2H), 4,10-3,97 (м, 2H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,29 (с, 2H), 0,99 (с, 9H).

Пример 264

3-*tert*-бутил-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]мочевина



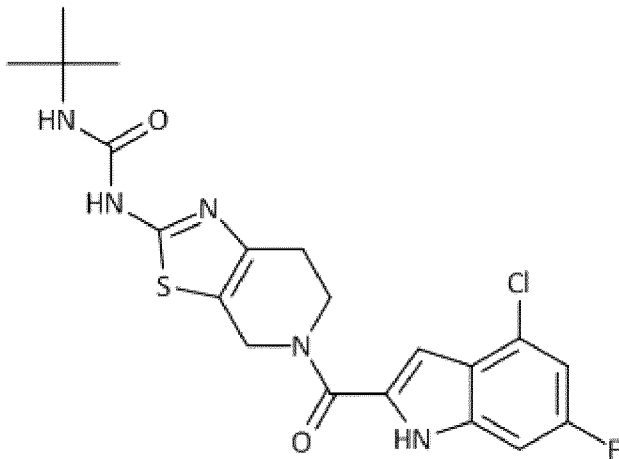
Rt (способ А) 3,35 мин, m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43

(д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,09-4,61 (м, 2H), 4,06-3,98 (м, 2H), 2,79-2,72 (м, 2H), 1,29 (с, 9H).

Пример 265

3-*tert*-бутил-1-[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]мочевина

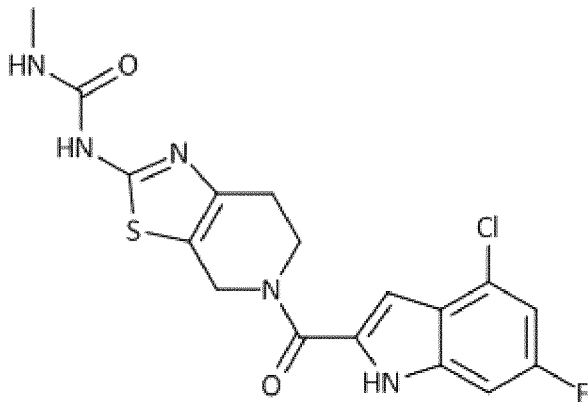


Rt (способ А) 3,64 мин, m/z 450/452 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,80-11,37 (м, 1H), 10,54-9,55 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,07-4,60 (м, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 2,79-2,70 (м, 2H), 1,29 (с, 9H).

Пример 266

1-[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-метилмочевина

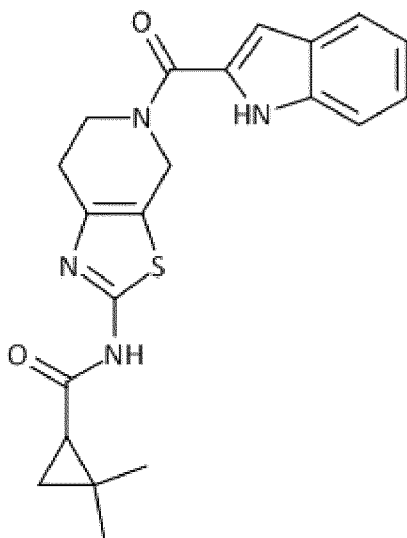


Rt (способ А) 3, 20 мин, m/z 408/410 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,53-6,43 (м, 1H), 5,19-4,63 (м, 2H), 4,17-3,89 (м, 2H), 2,85-2,62 (м, 5H).

Пример 267

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамид

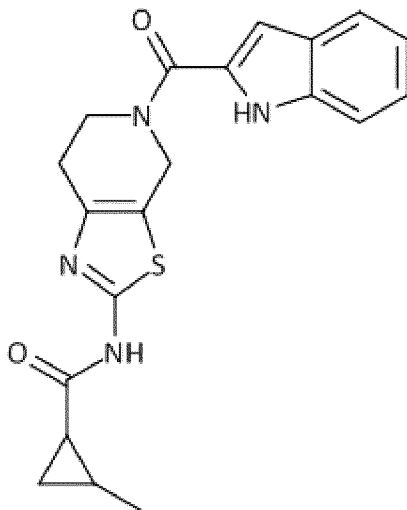


Rt (способ А) 3,48 мин, m/z 395 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,15 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 5,07-4,71 (м, 2H), 4,15-3,94 (м, 2H), 2,93-2,76 (м, 2H), 1,79 (дд, $J=7,8, 5,5$ Гц, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,12 (с, 3H), 1,07-1,02 (м, 1H), 0,90 (дд, $J=7,8, 4,0$ Гц, 1H).

Пример 268

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-метилциклопропан-1-карбоксамид

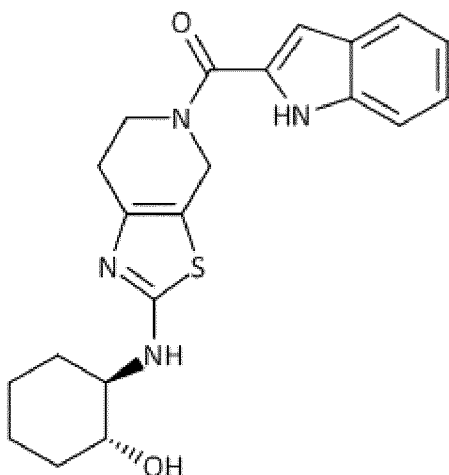


Rt (способ А) 3,31 мин, m/z 381 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,23 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,93 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,06-4,71 (м, 2H), 4,15-3,95 (м, 2H), 2,92-2,76 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,35-1,26 (м, 1H), 1,12-1,03 (м, 4H), 0,79-0,72 (м, 1H).

Пример 269

(1R,2R)-2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

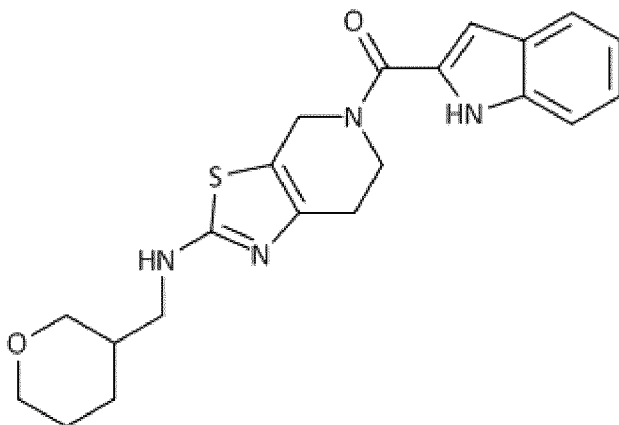


Rt (способ В) 2,51 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,92-4,50 (м, 3H), 4,08-3,88 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 2,74-2,57 (м, 2H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 2H), 1,30-1,08 (м, 4H).

Пример 270

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

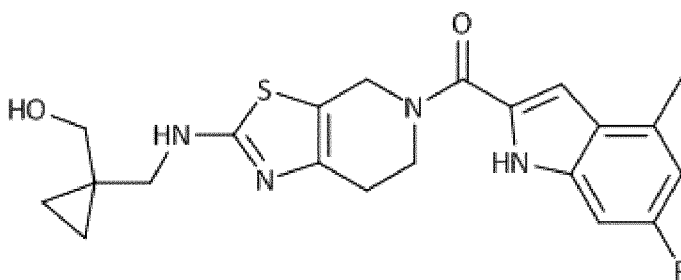


Rt (способ В) 2, 60 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,88-4,59 (м, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,81-3,66 (м, 2H), 3,31-3,25 (м, 1H), 3,15-3,03 (м, 3H), 2,71-2,62 (м, 2H), 1,87-1,73 (м, 2H), 1,60-1,51 (м, 1H), 1,51-1,40 (м, 1H), 1,29-1,16 (м, 1H).

Пример 271

[1-(5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино}метил]циклопропил]метанол

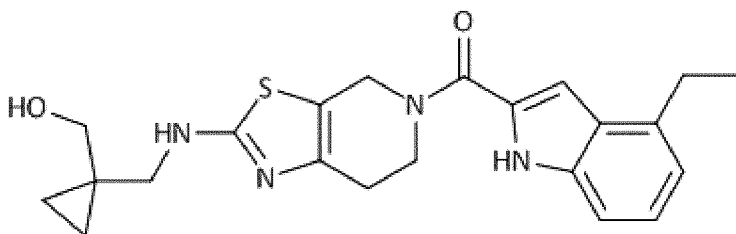


Rt (способ А) 3,22 мин, m/z 415 $[M+H]^+$

1H -NMR (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,75 (м, 1H), 4,76-4,65 (м, 3H), 3,98 (м, 2H), 3,27 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,23 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 272

1-({[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропил]метанол

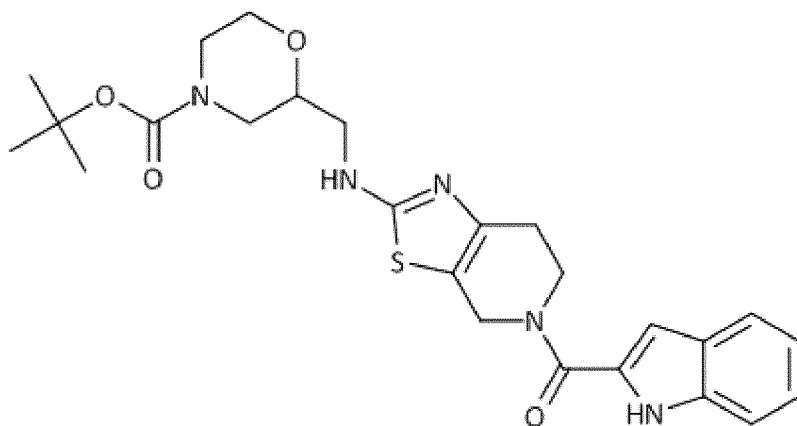


Rt (способ А) 3,28 мин, m/z 411 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (с, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,92 (м, 1H), 6,87 (м, 1H), 4,76-4,65 (м, 3H), 3,98 (м, 2H), 3,27 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,23 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,41 (м, 2H), 0,36 (м, 2H)

Пример 273

трет-бутил-2-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)морфолин-4-карбоксилат



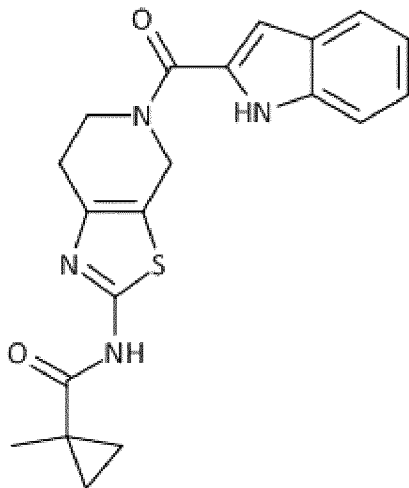
Rt (способ А) 3,48 мин, m/z 498 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,16 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,16 (ддд, $J=7,9, 6,9, 1,0$ Гц, 1H), 6,90-6,84 (м, 1H), 5,42-5,21 (м, 1H), 5,18-4,52 (м, 2H), 4,31-4,06 (м, 2H), 4,06-3,71 (м, 3H), 3,63 (ддд, $J=13,5, 6,6,$

2,9 Гц, 1H), 3,59-3,44 (м, 2H), 3,28 (дд, J=13,1, 7,7 Гц, 1H), 3,08-2,90 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,80-2,59 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Пример 274

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

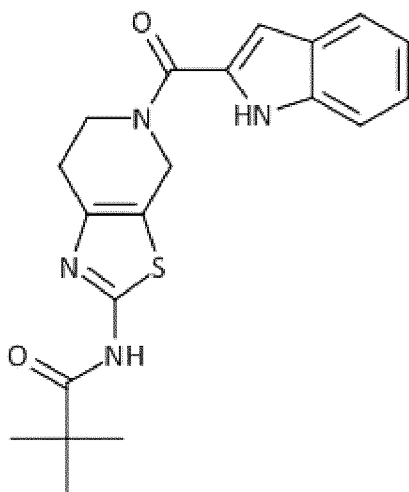


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 381 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 11,52 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,93 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,08-4,73 (м, 2H), 4,14-3,95 (м, 2H), 2,97-2,76 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,22-1,11 (м, 2H), 0,77-0,65 (м, 2H).

Пример 275

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2,2-диметилпропанамид



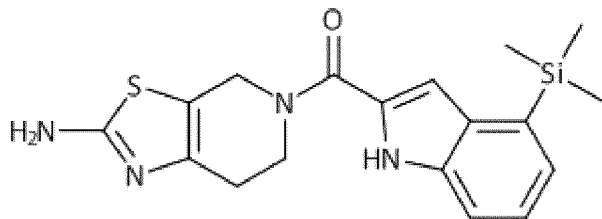
Rt (способ А) 3,42 мин, m/z 383 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,17-4,66 (м, 2H), 4,21-3,91 (м, 2H), 2,96-2,75 (м, 2H), 1,22 (с, 9H).

Пример 276

5-[4-(триметилсилил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-

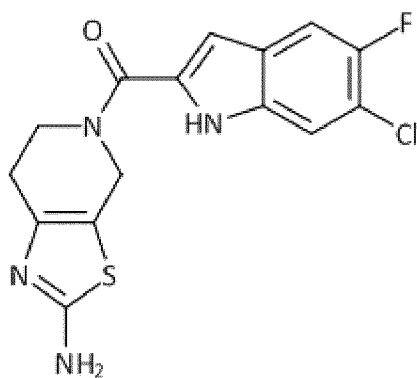
с]пиридин-2-амин

Rt (способ А) 3,48 мин, m/z 371 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 2H), 6,92-6,78 (м, 3H), 4,86-4,49 (м, 2H), 4,13-3,80 (м, 2H), 2,72-2,56 (м, 2H), 0,36 (с, 9H).

Пример 277

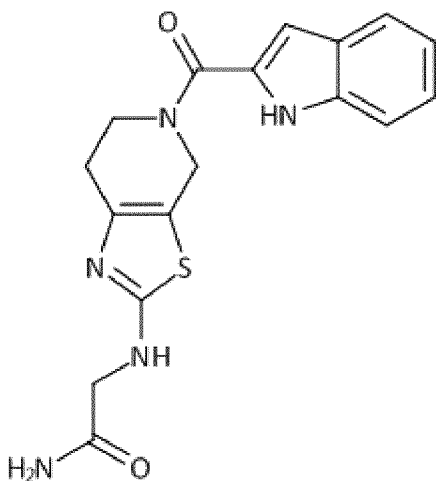
5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

Rt (способ А) 3,12 мин, m/z 351/353 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,87 (с, 1H), 7,62 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 6,86 (с, 2H), 4,98-4,49 (м, 2H), 4,12-3,79 (м, 2H), 2,77-2,54 (м, 2H).

Пример 278

2-([5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино)ацетамид

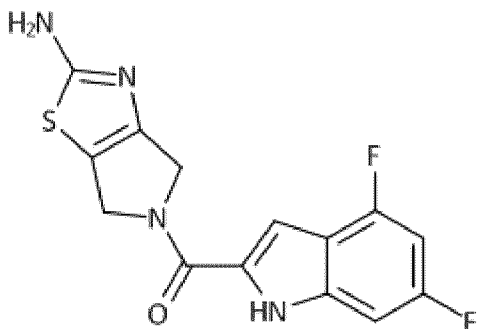
Rt (способ А) 2,71 мин, m/z 356 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H),

7,39-7,30 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,92-6,86 (м, 1H), 5,04-4,48 (м, 2H), 4,14-3,86 (м, 2H), 3,79 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,79-2,57 (м, 2H).

Пример 279

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H-пирроло[3,4-d][1,3]тиазол-2-амин

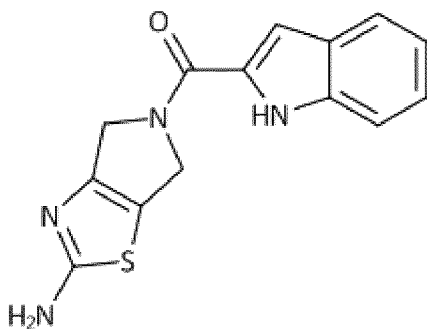


Rt (способ В) 2,92 мин, m/z 321 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,04 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 3H), 7,06 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,92 (тд, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 4,95-4,83 (м, 1H), 4,76-4,66 (м, 1H), 4,58-4,49 (м, 1H).

Пример 280

5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H-пирроло[3,4-d][1,3]тиазол-2-амин

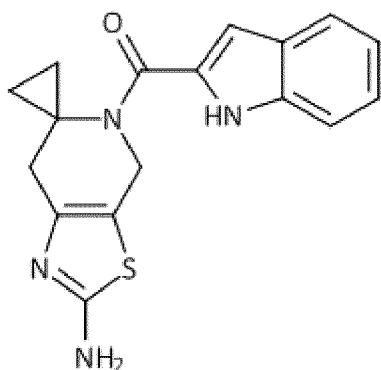


Rt (способ В) 2,67 мин, m/z 285 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,65 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,03 (м, 5H), 5,10-5,01 (м, 1H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 4,57-4,49 (м, 1H).

Пример 281

5-(1H-индол-2-карбонил)-5,7-дигидро-4H-спиро[[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-6,1'-циклопропан]-2-амин

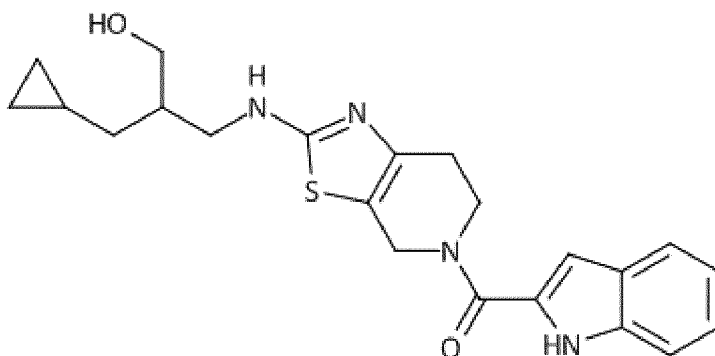


Rt (способ В) 2,36 мин, m/z 325 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,76-11,36 (м, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,00-6,73 (м, 3H), 4,76 (с, 2H), 1,29-0,32 (м, 4H).

Пример 282

2-(циклопропилметил)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1-ол

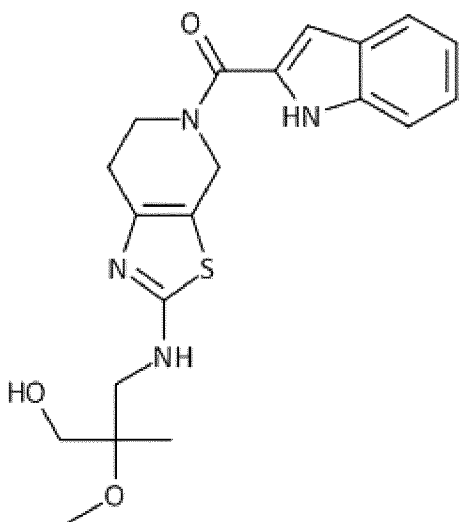


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 411 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,13 (с, 1H), 7,68 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 6,88-6,83 (м, 1H), 5,47-5,12 (м, 1H), 5,08-4,58 (м, 2H), 4,39-3,94 (м, 2H), 3,70 (дд, $J=11,6$, 3,9 Гц, 1H), 3,66-3,58 (м, 1H), 3,50 (дд, $J=11,6$, 7,0 Гц, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 2,98-2,66 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 1H), 1,32-1,16 (м, 2H), 0,75-0,63 (м, 1H), 0,52-0,45 (м, 2H), 0,06 (д, $J=5,8$ Гц, 2H) - один сигнал (1H) совпадает с сигналом H_2O .

Пример 283

3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2-метокси-2-метилпропан-1-ол

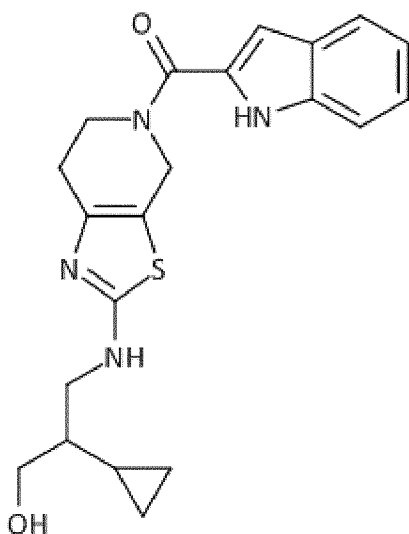


Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 401 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,11 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,0$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 6,88-6,83 (м, 1H), 5,41-5,17 (м, 1H), 5,13-4,63 (м, 2H), 4,32-3,92 (м, 3H), 3,58 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 3,51 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,42-3,33 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,87-2,79 (м, 2H), 1,21 (с, 3H).

Пример 284

2-циклопропил-3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}пропан-1-ол

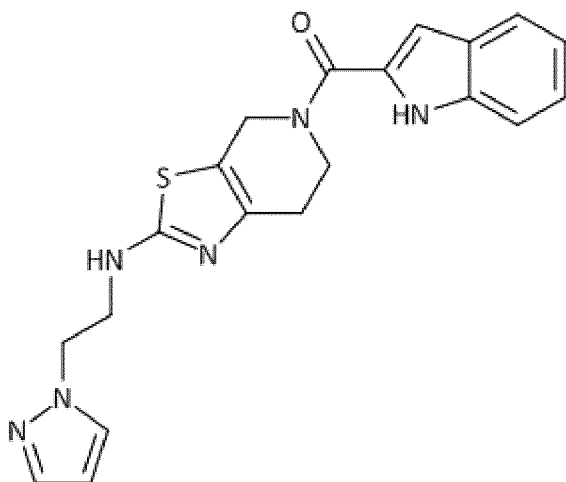


Rt (способ А) 3,19 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,03-4,66 (м, 2H), 4,64 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,09-3,86 (м, 2H), 3,52-3,38 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,73-2,59 (м, 2H), 0,96-0,81 (м, 1H), 0,68-0,56 (м, 1H), 0,47-0,31 (м, 2H), 0,21-0,04 (м, 2H).

Пример 285

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[2-(1H-пиразол-1-ил)этил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

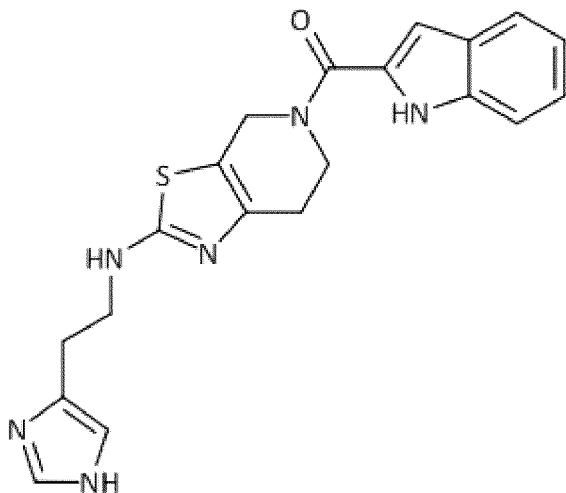


Rt (способ А) 3,05 мин, m/z 393 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,68 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 7,47-7,40 (м, 2H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,22 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,93-4,54 (м, 2H), 4,29 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 4,04-3,94 (м, 2H), 3,60 (кв, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,74-2,65 (м, 2H).

Пример 286

N-[2-(1H-имидазол-4-ил)этил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

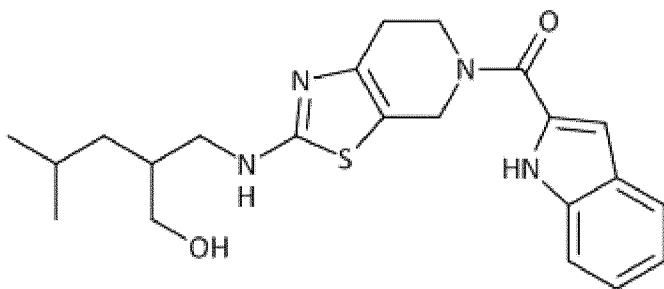


Rt (способ А) 2,9 мин, m/z 393 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04-11,68 (м, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,59-7,48 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,92-6,60 (м, 2H), 5,00-4,55 (м, 2H), 4,13-3,88 (м, 2H), 3,41 (кв, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,89-2,59 (м, 4H).

Пример 287

2-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)-4-метилпентан-1-ол

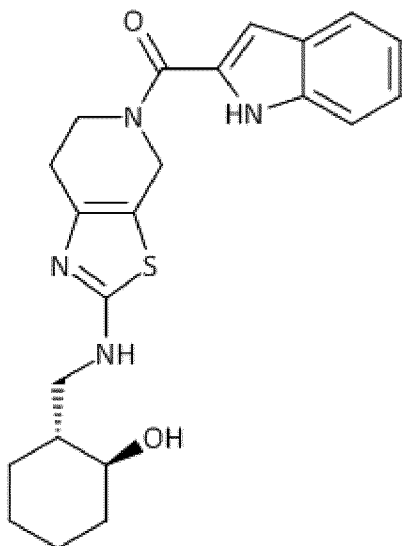


Rt (способ А) 3,45 мин, m/z 413 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (м, 1H), 7,62 (м, 1H) 7,45 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 4,74 (м, 2H), 4,57 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,39-3,28 (м, 2H), 3,16 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,21-1,04 (м, 2H), 0,86 (т, J=6,1 Гц, 6H)

Пример 288

(1S,2R)-2-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)циклогексан-1-ол

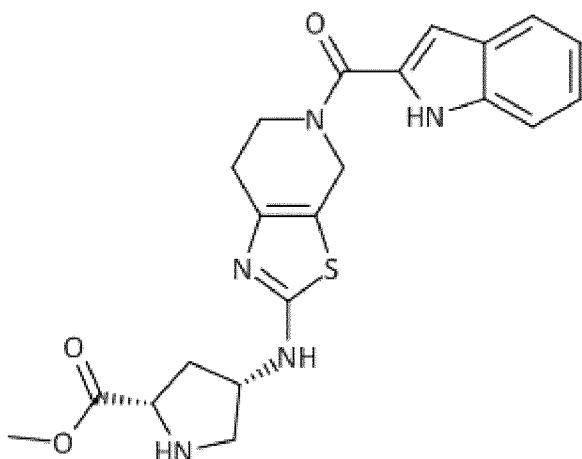


Rt (способ А) 3,31 мин, m/z 411 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H) 7,43 (м, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 4,86 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,44 (м, 1H), 3,18-3,06 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,36 (м, 1H), 1,25-0,93 (м, 4H)

Пример 289

метил-(2S,4S)-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} пирролидин-2-карбоксилат

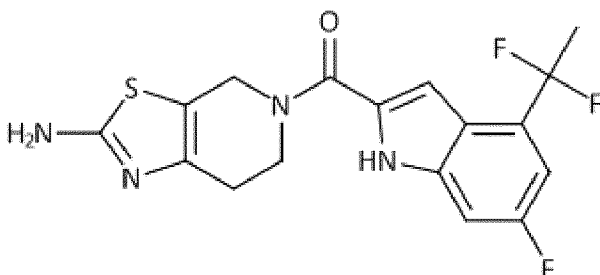


Rt (способ В) 2,34 мин, m/z 426 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,19-4,46 (м, 2H), 4,10-3,90 (м, 3H), 3,71 (дд, $J=8,9$, 6,9 Гц, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,03 (дд, $J=10,8$, 6,2 Гц, 1H), 2,74 (дд, $J=10,8$, 5,4 Гц, 1H), 2,71-2,60 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 1,73 (дт, $J=13,1$, 6,4 Гц, 1H) - один сигнал совпадает с сигналом H_2O .

Пример 290

5-[4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пирин-2-амин

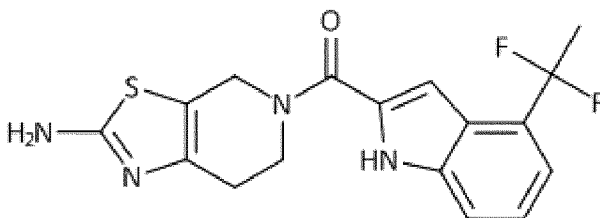


Rt (способ А) 3,16 мин, m/z 381 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,11 (дд, $J=10,3$, 2,3 Гц, 1H), 6,98-6,75 (м, 3H), 5,01-4,47 (м, 2H), 4,12-3,88 (м, 2H), 2,66-2,56 (м, 2H), 2,09 (т, $J=19,0$ Гц, 3H).

Пример 291

5-[4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пирин-2-амин

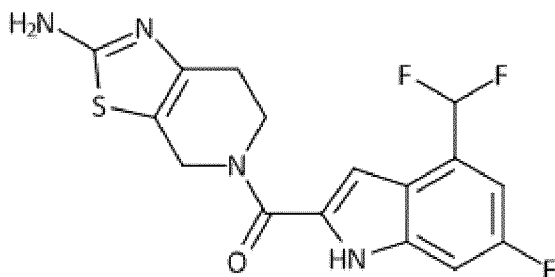


Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 363 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,97 (с, 1H), 7,55 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,31-7,17 (м, 2H), 6,95-6,77 (м, 3H), 4,92-4,48 (м, 2H), 4,09-3,84 (м, 2H), 2,66-2,56 (м, 2H), 2,08 (т, $J=18,9$ Гц, 3H).

Пример 292

5-[4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

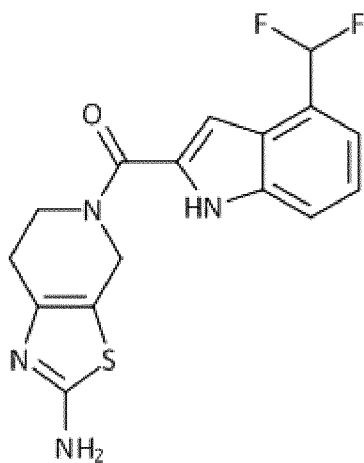


Rt (способ А) 3,05 мин, m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,08 (с, 1H), 7,51-7,16 (м, 3H), 7,01 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 4,86-4,61 (м, 2H), 4,01-3,93 (м, 2H), 2,65-2,60 (м, 2H).

Пример 293

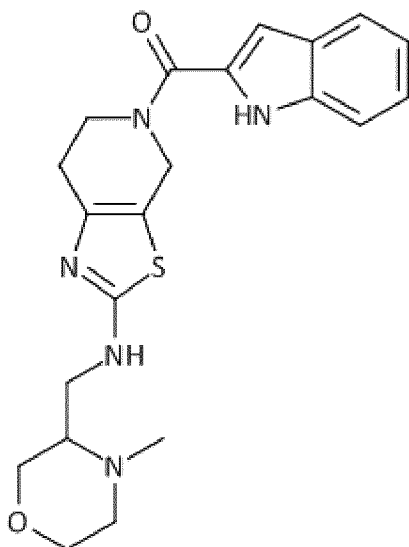
5-[4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ А) 2,97 мин, m/z 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,00 (с, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,48-7,17 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,00-4,52 (м, 2H), 4,08-3,89 (м, 2H), 2,72-2,59 (м, 2H).

Пример 294

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(4-метилморфолин-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

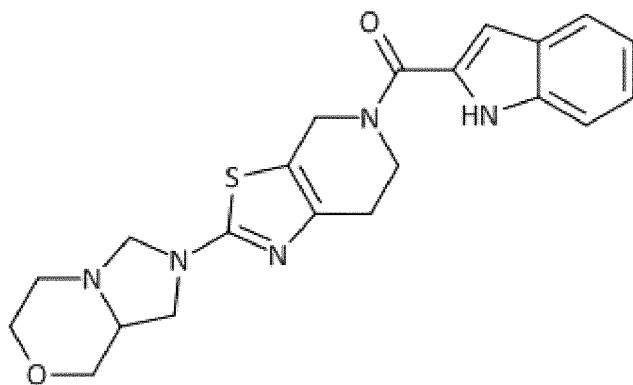


Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 412 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,19 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=7,9, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,92-6,86 (м, 1H), 5,06-4,45 (м, 2H), 4,09-3,88 (м, 2H), 3,76-3,60 (м, 2H), 3,51-3,39 (м, 2H), 3,25 (дд, J=11,2, 9,5 Гц, 1H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 2H), 2,63 (дт, J=11,9, 2,3 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,23-2,12 (м, 2H).

Пример 295

2-(2-{гексагидро-1H-имидазо[4,3-с][1,4]оксазин-2-ил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол



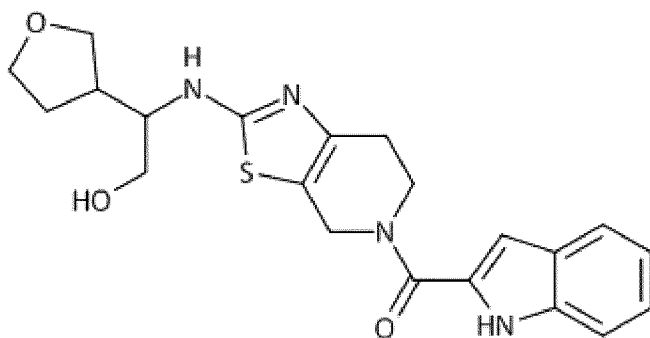
Rt (способ А) 2,96 мин, m/z 410 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=7,4 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 5,03-4,64 (м, 2H), 4,36 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,11-3,98 (м, 2H), 3,97 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,84 (дд, J=11,7, 3,1 Гц, 1H), 3,69-3,55 (м, 3H), 3,34-3,29 (м, 1H), 3,22 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 1H).

Пример 296 - намеренно оставлен пустым

Пример 297

2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}-2-(оксолан-3-ил)этан-1-ол

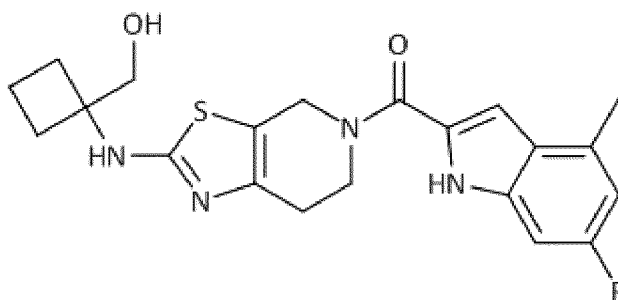


Rt (способ А) 2,84 мин, m/z 413 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,00-4,46 (м, 3H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,80-3,50 (м, 4H), 3,48-3,34 (м, 3H), 2,75-2,56 (м, 2H), 2,48-2,36 (м, 1H), 2,01-1,86 (м, 1H), 1,70-1,55 (м, 1H).

Пример 298

(1-{[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

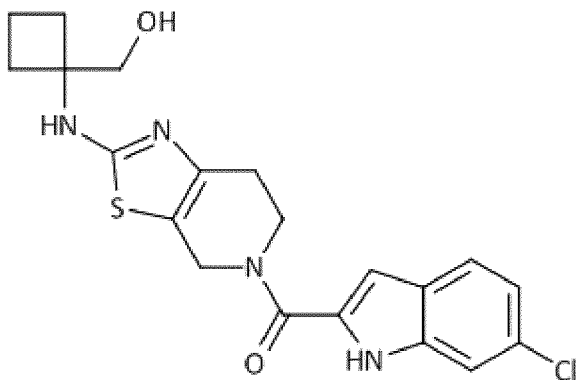


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 415 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,76 (д, 1H), 5,10-4,45 (м, 3H), 4,19-3,82 (м, 2H), 3,63 (д, $J=4,6$ Гц, 2H), 2,78-2,56 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,19-2,03 (м, 4H), 1,87-1,64 (м, 2H).

Пример 299

(1-{[5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

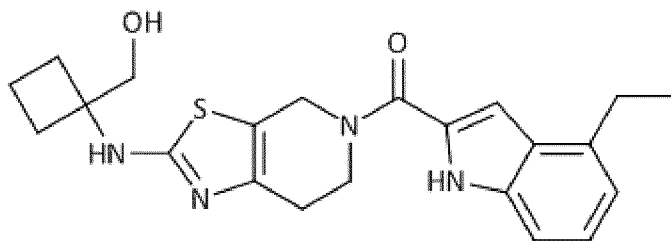


Rt (способ А) 3,36 мин, m/z 417/419 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,78 (с, 1H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,43 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,96 (т, $J=5,5$ Гц, 3H), 4,08-3,84 (м, 2H), 3,62 (д, $J=5,4$ Hz, 2H), 2,74-2,56 (м, 2H), 2,17-2,00 (м, 4H), 1,87-1,61 (м, 2H).

Пример 300

(1-{[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутил)метанол

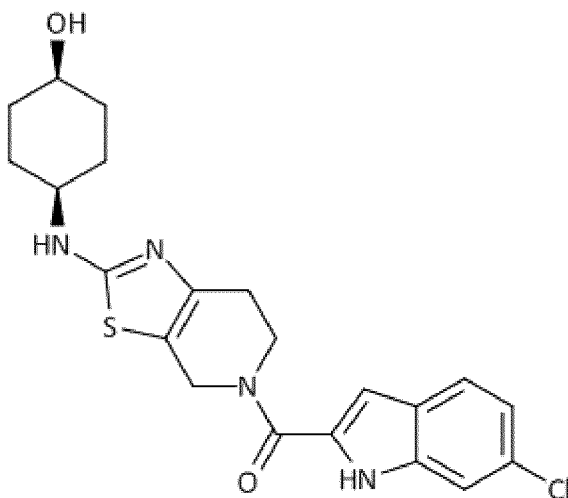


Rt (способ А) 3,41 мин, m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,58 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,25 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,87 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,12-4,49 (м, 3H), 4,08-3,87 (м, 2H), 3,62 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,89 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,74-2,56 (м, 2H), 2,19-2,03 (м, 4H), 1,87-1,64 (м, 2H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 301

(1s,4s)-4-{[5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

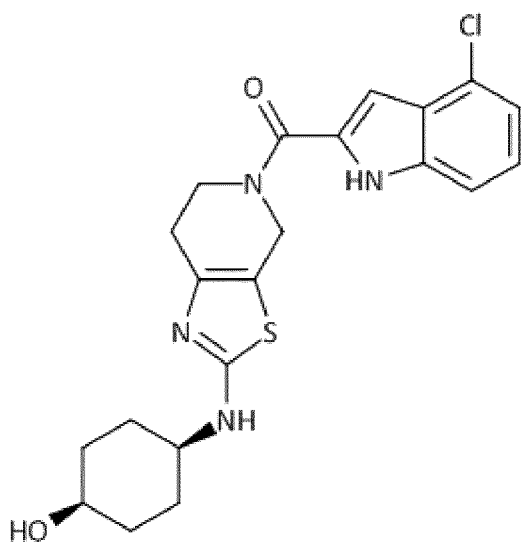


Rt (способ А) 3,21 мин, m/z 431/433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,78 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,08 (дд, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,01-4,52 (м, 2H), 4,39 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,07-3,87 (м, 2H), 3,69-3,61 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 1H), 2,74-2,58 (м, 2H), 1,74-1,42 (м, 8H).

Пример 302

(1s,4s)-4-{[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

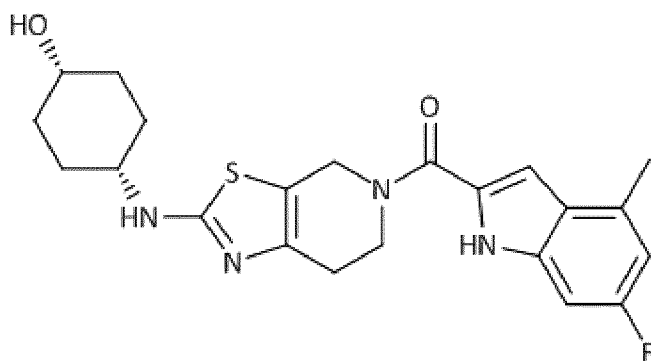


Rt (способ А) 3,2 мин, m/z 431/433 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,02 (с, 1H), 7,48-7,38 (м, 2H), 7,25-7,11 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,99-4,51 (м, 2H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,12-3,84 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 2,74-2,57 (м, 2H), 1,72-1,43 (м, 8H).

Пример 303

(1s,4s)-4-{[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

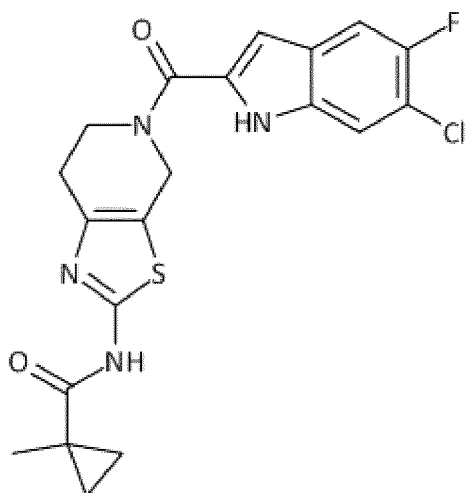


Rt (способ А) 3,18 мин, m/z 429 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,43 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,78-6,72 (м, 1H), 5,10-4,50 (м, 2H), 4,39 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,13-3,81 (м, 2H), 3,70-3,59 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 2,71-2,58 (м, 2H), 2,53-2,51 (м, 3H), 1,72-1,42 (м, 8H).

Пример 304

N-[5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

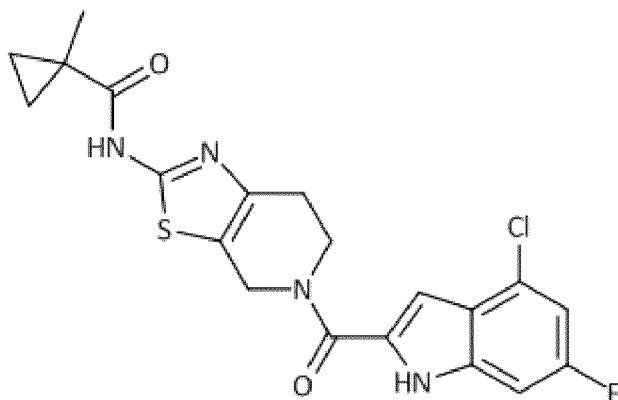


Rt (способ А) 3,65 мин, m/z 433/435 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (с, 1H), 11,64-11,46 (м, 1H), 7,63 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,05-4,67 (м, 2H), 4,09-3,96 (м, 2H), 2,90-2,75 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,19-1,13 (м, 2H), 0,74-0,67 (м, 2H).

Пример 305

N-[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

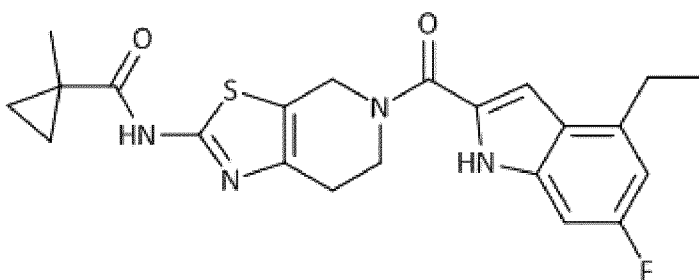


Rt (способ А) 3,66 мин, m/z 433/435 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,24-11,97 (м, 1H), 11,77-11,41 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,12-3,97 (м, 2H), 2,87-2,78 (м, 2H), 1,37 (с, 3H), 1,19-1,13 (м, 2H), 0,73-0,67 (м, 2H).

Пример 306

N-[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

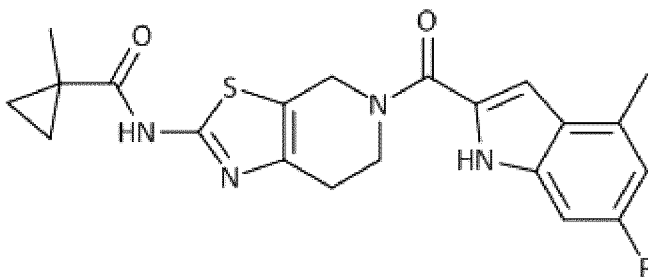


Rt (способ А) 3,67 мин, m/z 427 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70-11,65 (м, 1H), 11,63-11,42 (м, 1H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,77 (дд, $J=10,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,10-4,71 (м, 2H), 4,12-3,98 (м, 2H), 2,91 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,87-2,79 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,17 (кв, $J=3,8$ Гц, 2H), 0,71 (кв, $J=4,0$ Гц, 2H).

Пример 307

N-[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пирин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

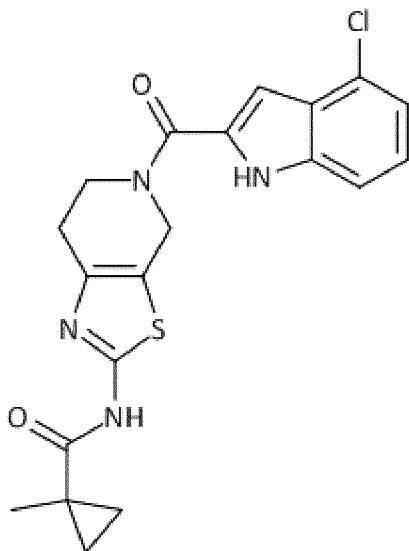


Rt (способ А) 3,54 мин, m/z 413 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70-11,65 (м, 1H), 11,60-11,42 (м, 1H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=11,0, 2,2$ Гц, 1H), 5,11-4,73 (м, 2H), 4,11-4,00 (м, 2H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,38 (с, 3H), 1,17 (кв, $J=3,8$ Гц, 2H), 0,72 (кв, $J=4,0$ Гц, 2H).

Пример 308

N-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пирин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид



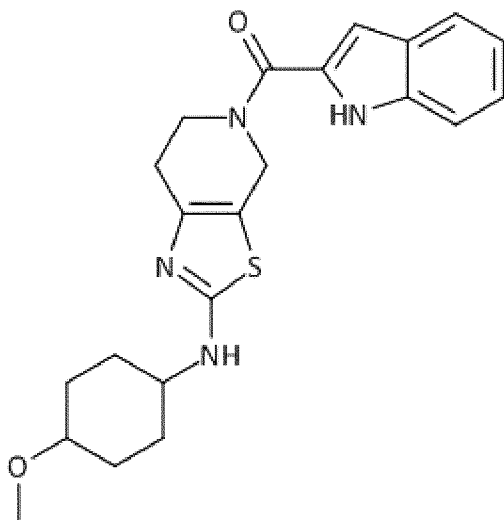
Rt (способ А) 3,56 мин, m/z 415/417 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,04 (с, 1H), 11,64-11,43 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,20-4,66 (м, 2H), 4,09-4,01 (м, 2H), 2,91-2,76 (м, 2H), 1,38 (с, 3H), 1,17 (кв, J=3,8 Гц, 2H), 0,72 (кв, J=4,0 Гц, 2H).

Пример 309 - намеренно оставлен пустым

Пример 310

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(4-метоксициклогексил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

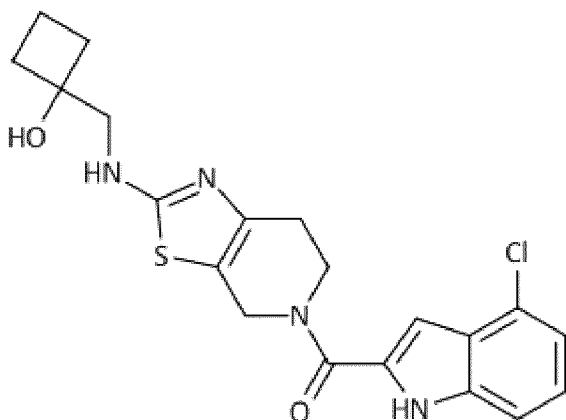


Rt (способ А) 3,27 мин, m/z 411 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,19 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J=1,5 Гц, 1H), 4,95-4,50 (м, 2H), 4,09-3,86 (м, 2H), 3,52-3,40 (м, 1H), 3,22 (с, 3H), 3,16-3,05 (м, 1H), 2,75-2,58 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 4H), 1,26-1,16 (м, 4H).

Пример 311

1-({[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол



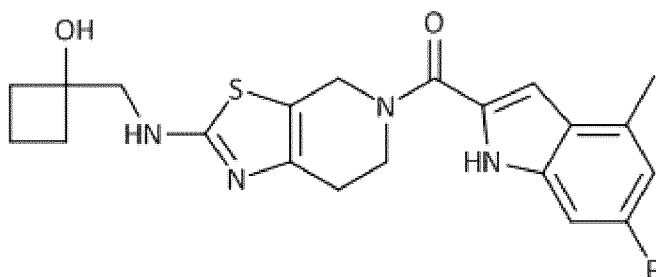
Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 417/419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,02 (с, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,06-4,35 (м, 2H), 4,17-3,74 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,74-2,57 (м, 2H),

2,05-1,86 (м, 4H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H).

Пример 312

1-({[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

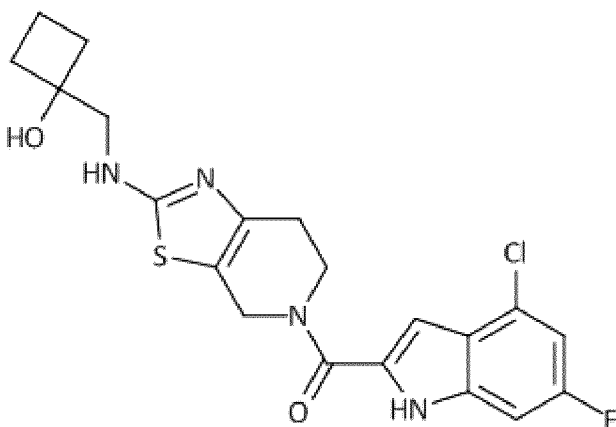


Rt (способ А) 3,27 мин, m/z 415 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 7,44 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 2H), 6,79-6,72 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,05-4,45 (м, 2H), 4,14-3,79 (м, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,77-2,59 (м, 2H), 2,53-2,51 (м, 3H), 2,06-1,84 (м, 4H), 1,69-1,56 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 1H).

Пример 313

1-({[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

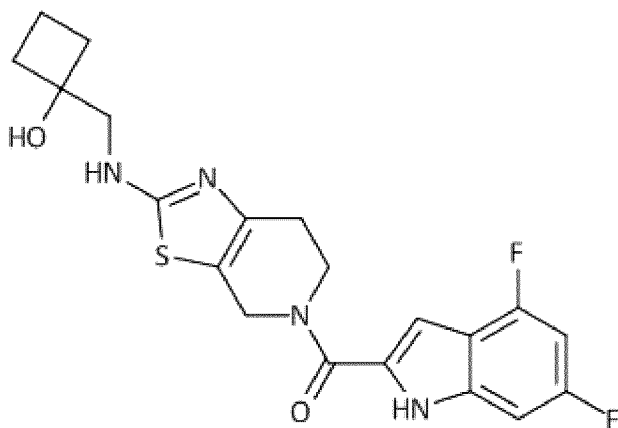


Rt (способ А) 3,39 мин, m/z 435/437 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 7,44 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,17 (д, J=9,6 Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,07-4,46 (м, 2H), 4,14-3,82 (м, 2H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,68-1,56 (м, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H).

Пример 314

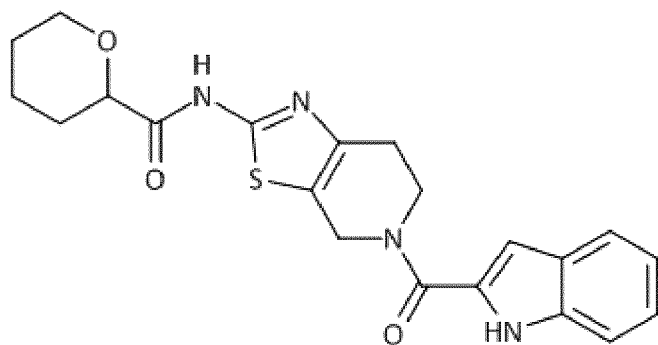
1-({[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол



Rt (способ А) 3,26 мин, m/z 419 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 7,43 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,00-6,86 (м, 2H), 5,27 (с, 1H), 4,08-3,84 (м, 2H), 3,35-3,33 (м, 2H), 2,76-2,56 (м, 2H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,70-1,56 (м, 1H), 1,53-1,37 (м, 1H).

Пример 315

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-2-карбоксамид

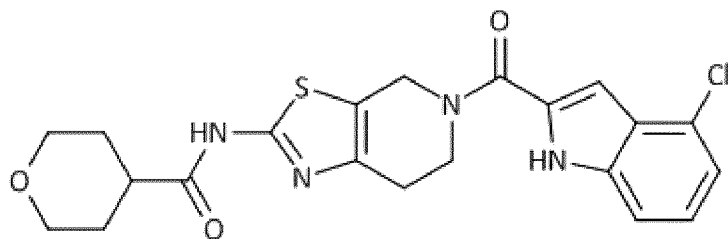


Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 411 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67-11,61 (м, 2H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 5,38-4,44 (м, 2H), 4,13-3,89 (м, 4H), 3,51-3,41 (м, 1H), 2,84 (с, 2H), 1,82 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 1,52 (д, $J=7,1$ Гц, 4H).

Пример 316

N-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид



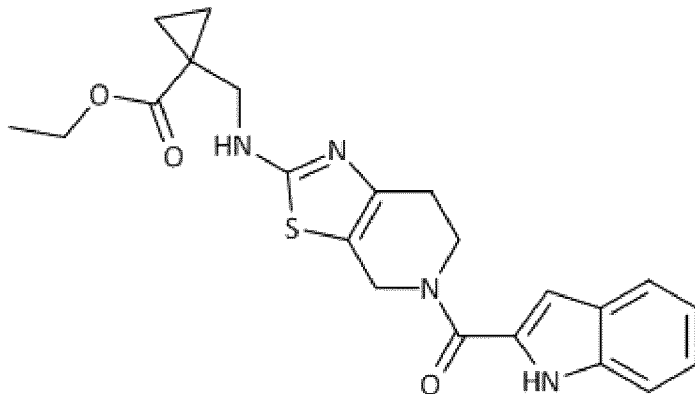
Rt (способ А) 3,25 мин, m/z 445/447 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (с, 2H), 7,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,8$ Гц,

1H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,88 (д, J=10,7 Гц, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,70 (с, 1H), 1,78-1,55 (м, 4H), 1,32-1,21 (м, 1H).

Пример 317

этил-1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклопропан-1-карбоксилат

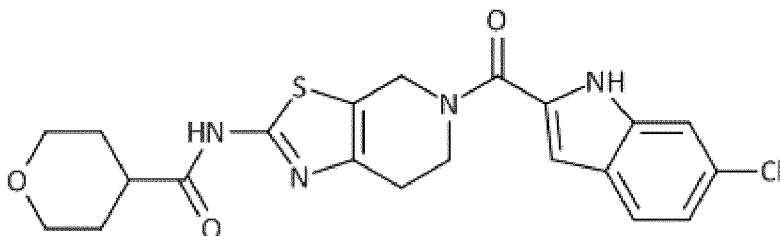


Rt (способ А) 3,44 мин, m/z 425 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,08 (с, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 6,88-6,84 (м, 1H), 5,58-5,51 (м, 1H), 5,09-4,69 (м, 2H), 4,26-4,05 (м, 4H), 3,48 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,91-2,77 (м, 2H), 1,29 (кв, J=4,3 Гц, 2H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (кв, J=4,3 Гц, 2H).

Пример 318

N-[5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид

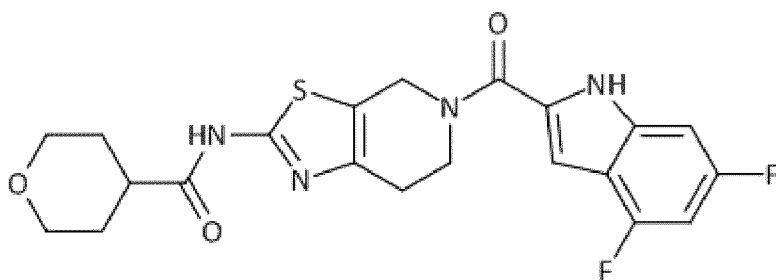


Rt (способ А) 3,23 мин, m/z 445/447 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11-11,71 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,08 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,03-4,72 (м, 2H), 4,13-3,98 (м, 2H), 3,88 (д, J=11,4 Гц, 2H), 3,21-3,12 (м, 2H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,74-2,69 (м, 1H), 1,77-1,56 (м, 4H).

Пример 319

N-[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид

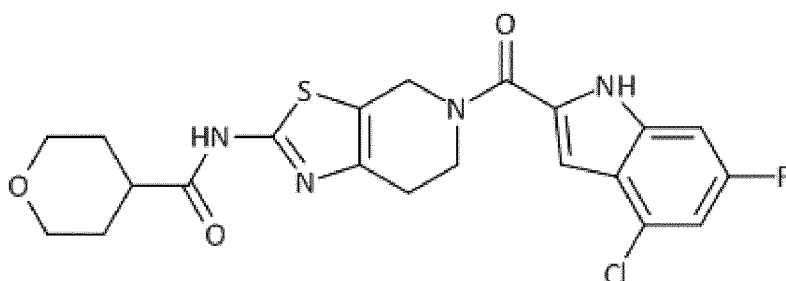


Rt (способ А) 3,21 мин, m/z 447 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,12-11,99 (м, 2H), 7,07-6,99 (м, 2H), 6,92 (тд, $J=10,4$, 2,1 Гц, 1H), 5,18-4,68 (м, 2H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,92-3,85 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,77-2,68 (м, 1H), 1,76-1,57 (м, 4H).

Пример 320

N-[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид

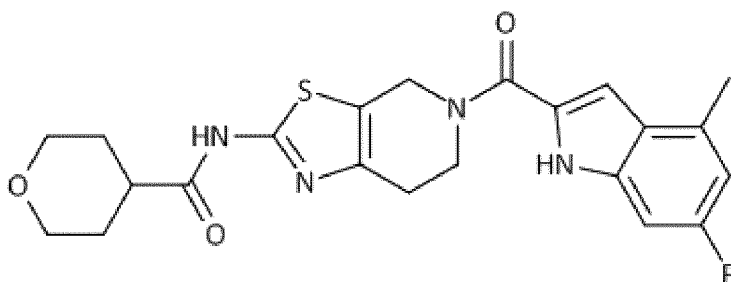


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 463/465 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,27-11,90 (м, 2H), 7,21-7,15 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,18-4,75 (м, 2H), 4,11-3,95 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,52-3,11 (м, 2H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,76-2,68 (м, 1H), 1,76-1,57 (м, 4H).

Пример 321

N-[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид



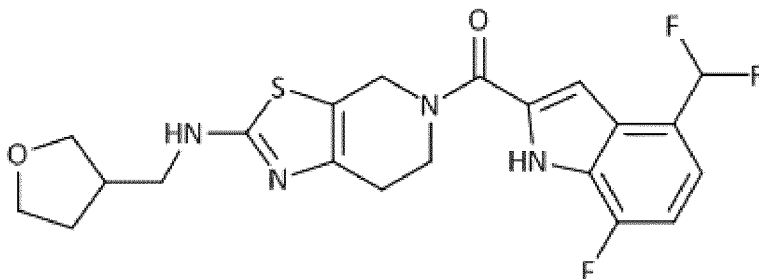
Rt (способ А) 3,23 мин, m/z 443 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14-11,91 (м, 1H), 11,70-11,65 (м, 1H), 7,01-6,92 (м, 2H), 6,76 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 5,05-4,81 (м, 2H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,93-3,85 (м, 2H), 3,36-3,28 (м, 2H), 2,87-2,78 (м, 2H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,76-1,57 (м, 4H).

Пример 322

5-[4-(дифторметил)-7-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-[(оксолан-3-ил)метил]-

4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

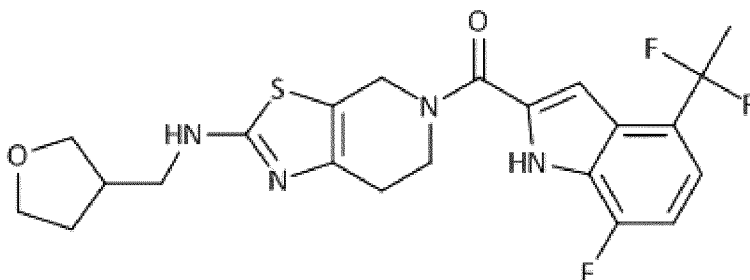


Rt (способ А) 3,18 мин, m/z 451 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,51 (с, 1H), 7,71-7,57 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 4,89-4,49 (м, 2H), 3,92 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,70-2,55 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 1H), 1,61-1,50 (м, 1H).

Пример 323

5-[4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1Н-индол-2-карбонил]-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

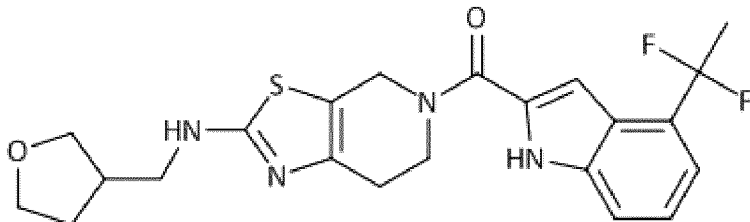


Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 465 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 4,87-4,54 (м, 2H), 3,97-3,86 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,65-3,56 (м, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,16 (кв, J=6,2, 5,4 Гц, 2H), 2,70-2,57 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,07 (т, J=18,8 Гц, 3H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H).

Пример 324

5-[4-(1,1-дифторэтил)-1Н-индол-2-карбонил]-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



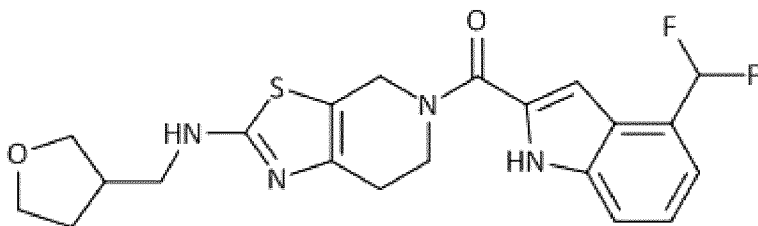
Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 447 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,97 (с, 1H), 7,63 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,96-4,53 (м, 2H), 4,05-3,88 (м, 2H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, J=7,8 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,71-2,60 (м, 2H), 2,49-2,43

(м, 1H), 2,08 (т, J=18,8 Гц, 3H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H).

Пример 325

5-[4-(диформетил)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

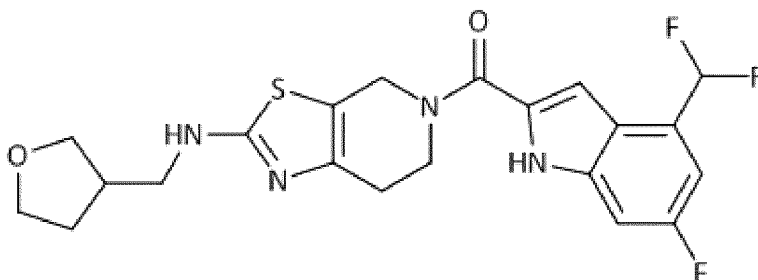


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 433 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,01 (с, 1H), 7,69-7,56 (м, 2H), 7,48-7,17 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 5,06-4,49 (м, 2H), 4,13-3,88 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 1H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,74-2,58 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H).

Пример 326

5-[4-(диформетил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

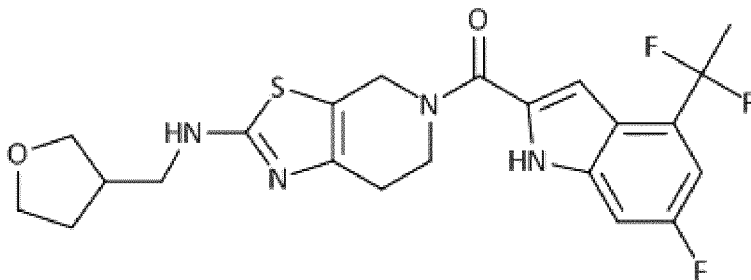


Rt (способ А) 3,23 мин, m/z 451 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 7,64 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,51-7,18 (м, 3H), 7,02 (с, 1H), 5,04-4,44 (м, 2H), 4,09-3,83 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,6, 5,5 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,76-2,58 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H).

Пример 327

5-[4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

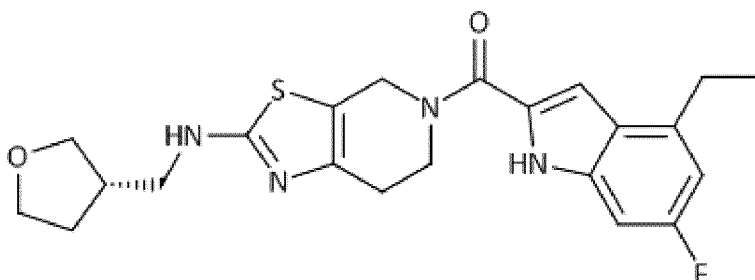


Rt (способ А) 3,34 мин, m/z 465 [M+H]⁺

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,07 (с, 1H), 7,63 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=9,4$, 2,2 Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=10,4$, 2,2 Гц, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 4,94-4,49 (м, 2H), 4,08-3,84 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,6$, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,09 (м, 2H), 2,70-2,58 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,09 (т, $J=19,0$ Гц, 3H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 1H).

Пример 328

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{[(3S)-оксолан-3-ил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

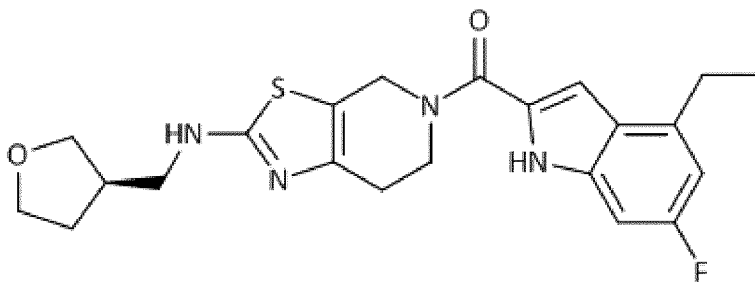


Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,62 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=10,8$, 2,2 Гц, 1H), 4,98-4,58 (м, 2H), 4,08-3,88 (м, 2H), 3,77-3,65 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5$, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,90 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,74-2,59 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 329

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{[(3R)-оксолан-3-ил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

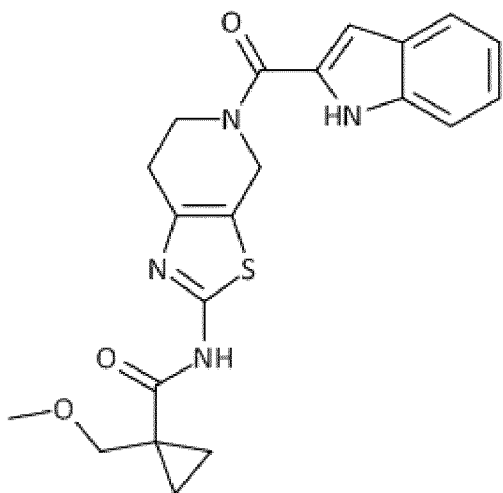


Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,62 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=10,8$, 2,1 Гц, 1H), 5,06-4,49 (м, 2H), 4,10-3,87 (м, 2H), 3,77-3,66 (м, 2H), 3,61 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5$, 5,4 Гц, 1H), 3,23-3,10 (м, 2H), 2,90 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,74-2,58 (м, 2H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 330

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-(метоксиметил)циклопропан-1-карбоксамид

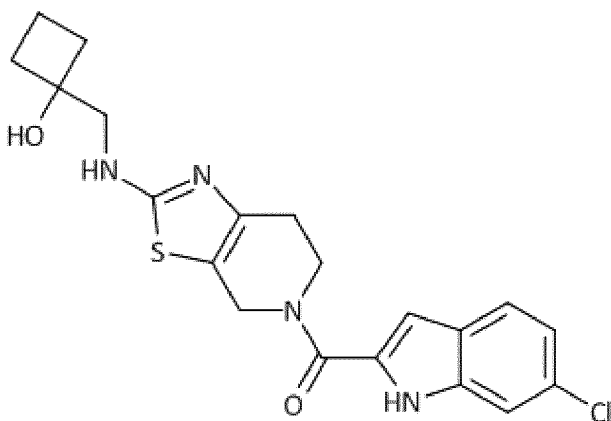


Rt (способ А) 3,34 мин, m/z 411 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66-11,61 (м, 1H), 11,39-11,14 (м, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,96-2,73 (м, 2H), 1,18 (кв, J=4,1 Гц, 2H), 0,86 (кв, J=4,2 Гц, 2H).

Пример 331

1-({[5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол



Rt (способ А) 3,13 мин, m/z 417/419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,78 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,08 (дд, J=8,4, 1,9 Гц, 1H), 6,96-6,92 (м, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,93-4,50 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 2H), 2,72-2,60 (м, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,04-1,96 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,53-1,40 (м, 1H).

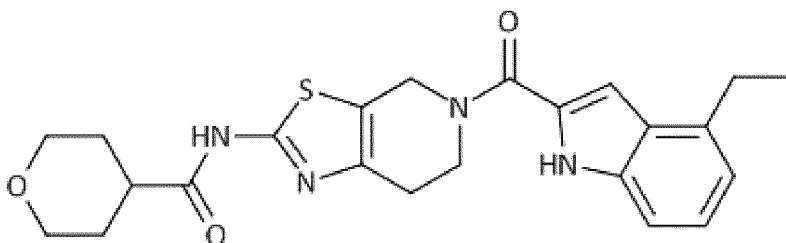
Пример 332 - намеренно оставлен пустым

Пример 333

N-[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-карбоксамид

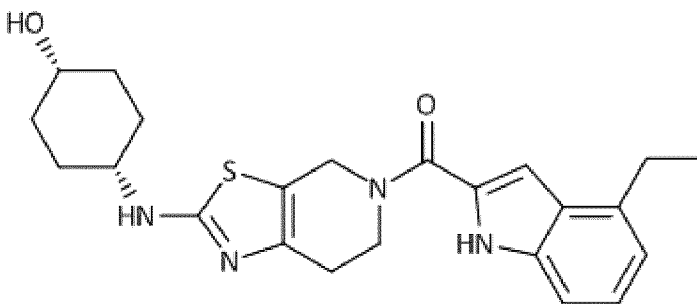
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63-11,57 (м, 1H), 11,57-11,49 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,99-6,94 (м, 1H), 6,88 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,15-4,71 (м, 2H), 4,16-3,96 (м, 2H), 2,95-2,78 (м, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,29 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,17 (кв, J=3,8 Гц, 2H), 0,72 (кв, J=4,0 Гц, 2H).

N-[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид



¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12-11,93 (м, 1H), 11,62-11,58 (м, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 6,99-6,95 (м, 1H), 6,88 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,14-4,72 (м, 2H), 4,12-3,98 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 2H), 2,90 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,87-2,79 (м, 2H), 2,76-2,69 (м, 1H), 1,76-1,57 (м, 4H), 1,29 (т, J=7,6 Гц, 3H).

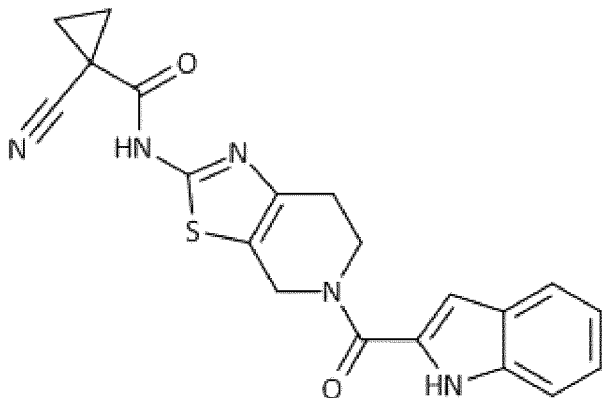
(1s,4s)-4-{{5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-2-ил}амино}циклогексан-1-ол



¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,60-11,55 (м, 1H), 7,43 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 6,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,96-4,55 (м, 2H), 4,39 (д, J=3,1 Гц, 1H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 2,89 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,69-2,61 (м, 2H), 1,71-1,43 (м, 8H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 336

1-циано-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид

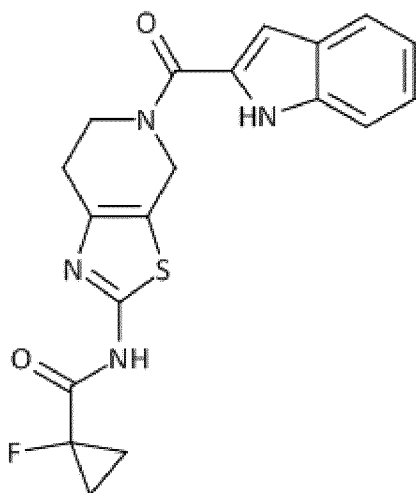


Rt (способ В) 3,15 мин, m/z 392 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,58-12,13 (м, 1H), 11,68-11,61 (м, 1H), 7,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,95-6,92 (м, 1H), 5,08-4,61 (м, 2H), 4,13-3,96 (м, 2H), 2,91-2,71 (м, 2H), 1,73-1,47 (м, 4H).

Пример 337

1-фтор-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид

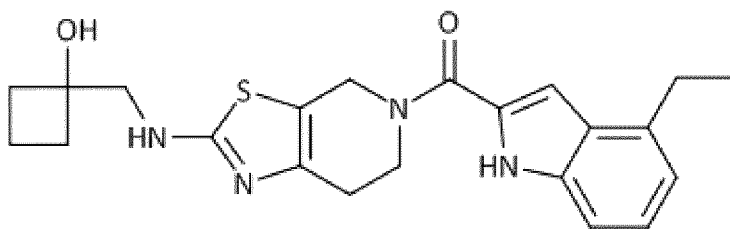


Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 385 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,60-12,28 (м, 1H), 11,64 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,97-6,91 (м, 1H), 5,23-4,66 (м, 2H), 4,19-3,94 (м, 2H), 2,92-2,80 (м, 2H), 1,53-1,32 (м, 4H).

Пример 338

1-({[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

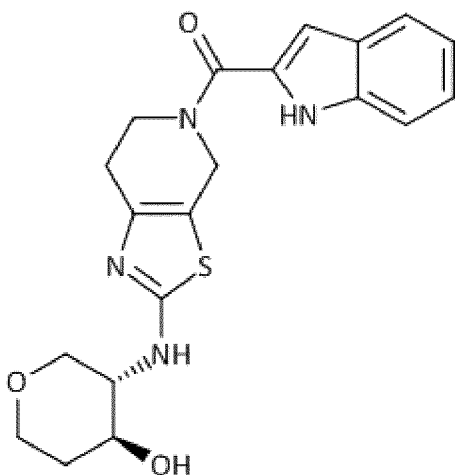


Rt (способ А) 3,36 мин, m/z 411 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,61-11,54 (м, 1H), 7,43 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,94-6,90 (м, 1H), 6,87 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 5,04-4,48 (м, 2H), 4,10-3,88 (м, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 2,89 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,05-1,86 (м, 4H), 1,69-1,56 (м, 1H), 1,53-1,40 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 339

($\pm$)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}оксан-4-ол

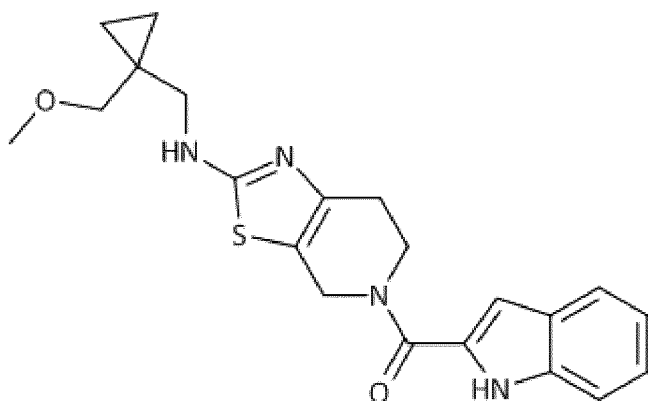


Rt (способ А) 2,84 мин, m/z 399 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,89 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,94-4,49 (м, 2H), 4,10-3,86 (м, 3H), 3,83-3,72 (м, 1H), 3,59-3,42 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,79-2,56 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,54-1,38 (м, 1H).

Пример 340

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{[1-(метоксиметил)циклопропил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

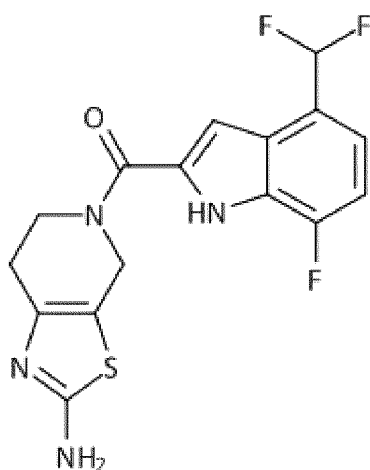


Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,03-4,43 (м, 2H), 4,10-3,87 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 7H), 2,77-2,56 (м, 2H), 0,52-0,44 (м, 2H), 0,41-0,32 (м, 2H).

Пример 341

5-[4-(дифторметил)-7-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

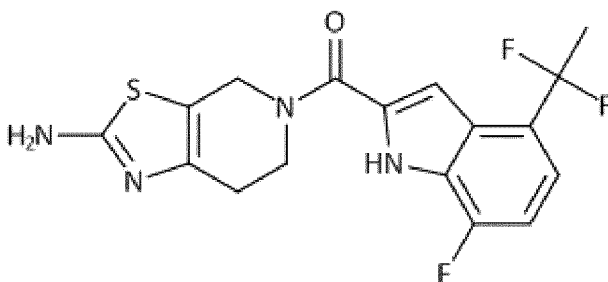


Rt (способ А) 3 мин, m/z 367 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,51 (с, 1H), 7,48-7,08 (м, 3H), 6,99 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,86 (с, 2H), 4,93-4,43 (м, 2H), 3,92 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,69-2,55 (м, 2H).

Пример 342

5-[4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

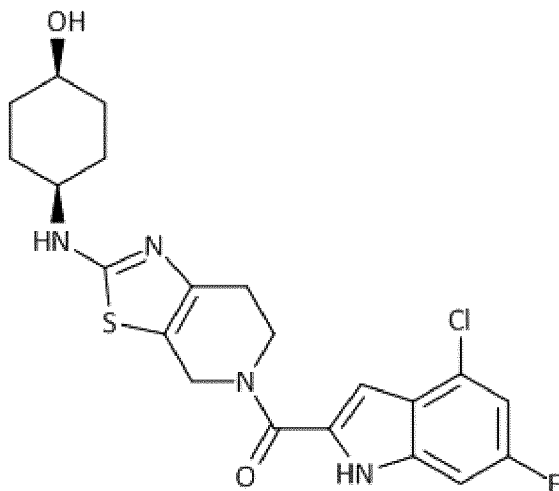


Rt (способ А) 3,12 мин, m/z 381 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 6,97-6,77 (м, 3H), 4,94-4,44 (м, 2H), 3,91 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,66-2,54 (м, 2H), 2,07 (т, J=18,9 Гц, 3H).

Пример 343

(1s,4s)-4-{[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

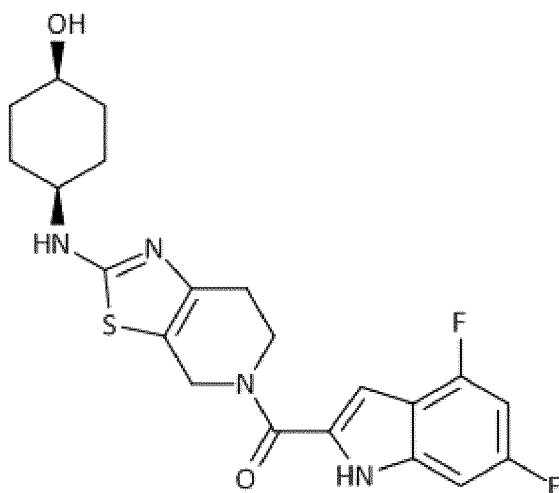


Rt (способ А) 3,29 мин, m/z 449/451 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15-12,06 (м, 1H), 7,44 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,91-6,85 (м, 1H), 5,05-4,48 (м, 2H), 4,39 (с, 1H), 4,09-3,84 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 2,71-2,59 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 6H), 1,53-1,43 (м, 2H).

Пример 344

(1s,4s)-4-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

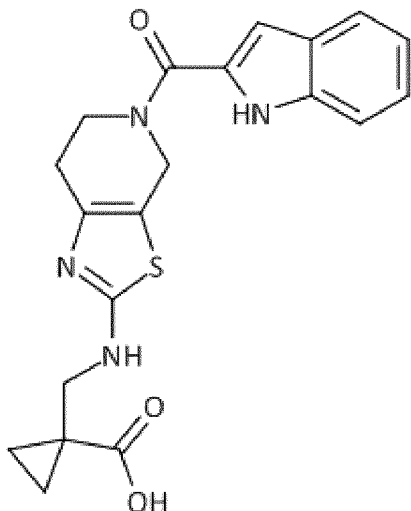


Rt (способ А) 3,17 мин, m/z 433 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,98-6,87 (м, 2H), 4,95-4,56 (м, 2H), 4,38 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,03-3,90 (м, 2H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 2,71-2,59 (м, 2H), 1,69-1,44 (м, 8H).

Пример 345

1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)циклопропан-1-карбоновой кислоты

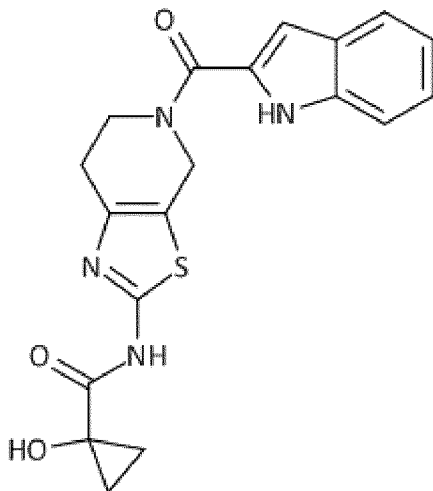


Rt (способ А) 2,51 мин, m/z 397 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (т, J=4,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,7 Гц, 1H), 5,04-4,42 (м, 2H), 4,10-3,85 (м, 2H), 3,46-3,44 (м, 2H), 2,76-2,60 (м, 2H), 1,06-1,00 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H) - один сигнал (1H) совпадает с сигналом H₂O.

Пример 346

1-гидрокси-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксамид

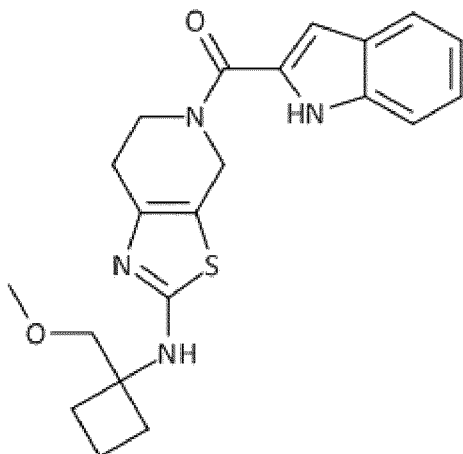


Rt (способ А) 3,03 мин, m/z 383 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,64 (с, 1H), 11,31 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,29-4,53 (м, 2H), 4,17-3,95 (м, 2H), 2,96-2,76 (м, 2H), 1,20 (кв, J=4,4, 3,9 Гц, 2H), 1,05 (кв, J=4,8, 4,4 Гц, 2H).

Пример 347

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклобутил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

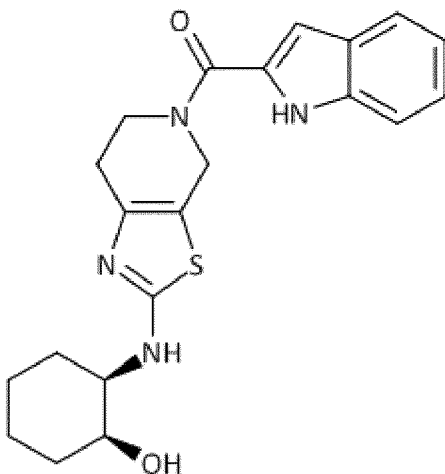


Rt (способ А) 3,46 мин, m/z 397 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,71-7,56 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,94-6,85 (м, 1H), 5,03-4,36 (м, 2H), 4,08-3,85 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,79-2,58 (м, 2H), 2,34-2,01 (м, 4H), 1,92-1,66 (м, 2H).

Пример 348

(1S,2R)-2-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

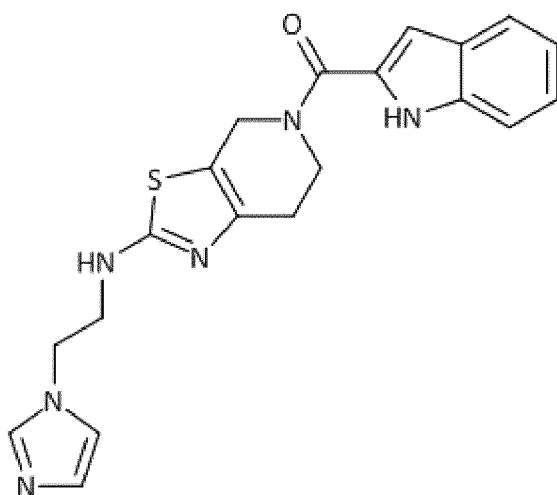


Rt (способ А) 3,21 мин, m/z 397 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,93-6,86 (м, 1H), 5,11-4,33 (м, 3H), 4,13-3,81 (м, 3H), 3,66-3,58 (м, 1H), 2,74-2,56 (м, 2H), 1,73-1,17 (м, 8H).

Пример 349

N-[2-(1H-имидазол-1-ил)этил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

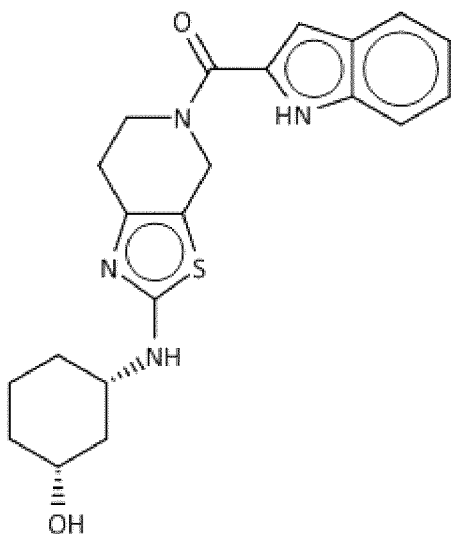


Rt (способ А) 2,88 мин, m/z 393 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70-11,56 (м, 1H), 7,73-7,53 (м, 3H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,94-6,82 (м, 2H), 5,17-4,38 (м, 2H), 4,15 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,09-3,85 (м, 2H), 3,53 (кв, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,80-2,57 (м, 2H).

Пример 350

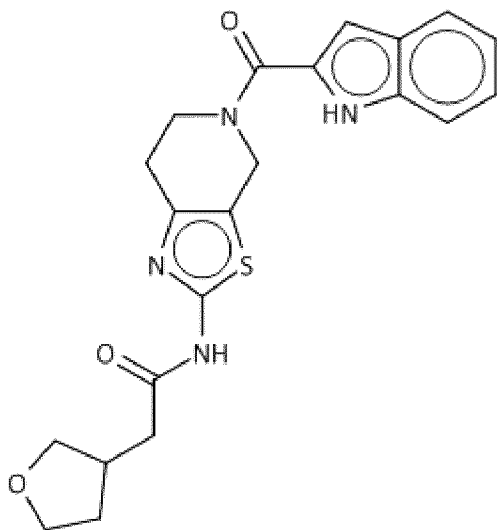
(1R,3S)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол



Rt (способ А) 3,02 мин, m/z 397 $[M+H]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H), 7,19 (ддд, $J=8,3, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,05 (ддд, $J=8,0, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,17-4,40 (м, 3H), 4,20-3,74 (м, 2H), 3,51-3,37 (м, 2H), 2,75-2,57 (м, 2H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,97-1,84 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 1H), 1,73-1,59 (м, 1H), 1,31-1,15 (м, 1H), 1,12-0,92 (м, 3H).

Пример 351

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-(оксолан-3-ил)ацетамид



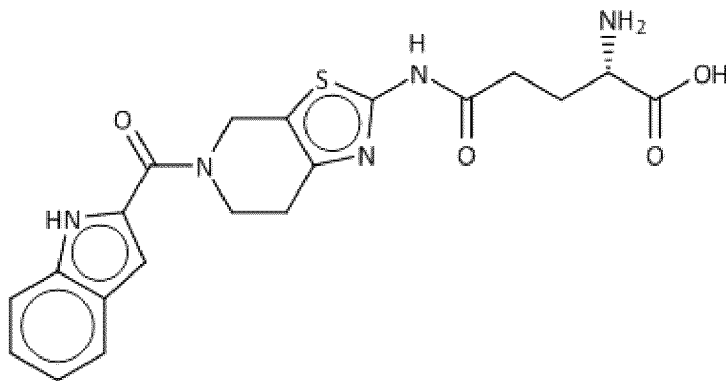
Rt (способ А) 3,04 мин, m/z 411 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (с, 1H), 11,68-11,60 (м, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,95-6,91 (м, 1H), 5,29-4,58 (м, 2H), 4,14-3,96 (м, 2H), 3,79 (дд, $J=8,4, 6,4$ Гц, 1H), 3,73 (тд, $J=8,1, 5,3$ Гц, 1H), 3,63 (кв, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,31-3,26 (м, 1H), 2,93-2,75 (м, 2H), 2,60-2,51 (м, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,57-1,45 (м, 1H).

Примеры 352 и 353 - намеренно оставлены пустыми

Пример 354

(2S)-2-амино-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}бутановая кислота

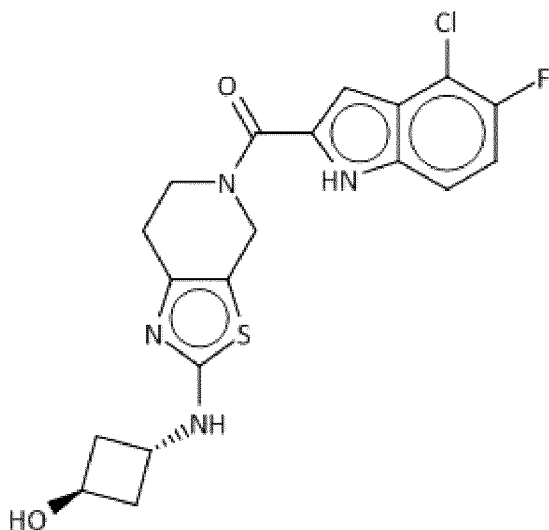


Rt (способ А) 0,89 мин, m/z 426 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,21 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,69-2,56 (м, 2H), 2,54 (с, 1H), 1,93 (гепт, $J=6,4$ Гц, 2H).

Пример 355

(1r,3r)-3-{[5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

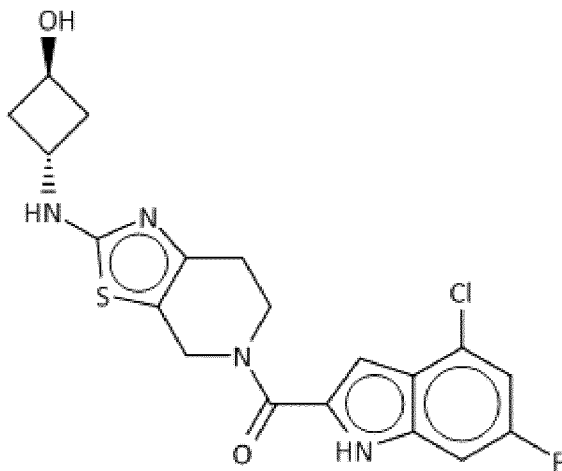


Rt (способ H) 0,99 мин, m/z 421,1 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,10 (с, 1H), 7,76 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=8,9$, 4,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=10,0$, 8,9 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,27 (h, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,09-3,87 (м, 3H), 2,73-2,60 (м, 2H), 2,14 (т, $J=6,1$ Гц, 4H).

Пример 356

(1r,3r)-3-{[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

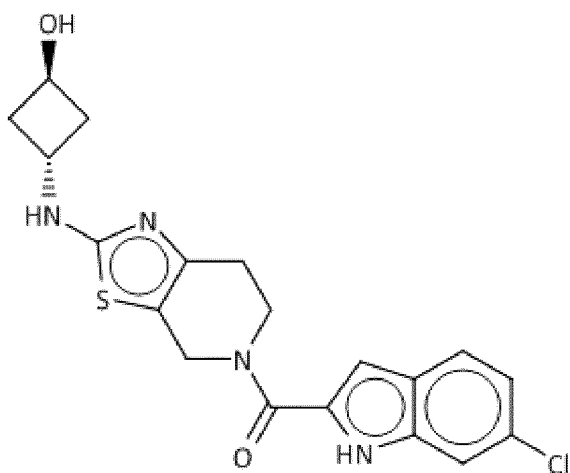


Rt (способ B) 2,63 мин, m/z 421 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,09 (с, 1H), 7,76 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,03 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,26 (пент, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,07-3,87 (м, 3H), 2,66 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 2,14 (т, $J=6,1$ Гц, 4H).

Пример 357

(1r,3r)-3-{[5-(6-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

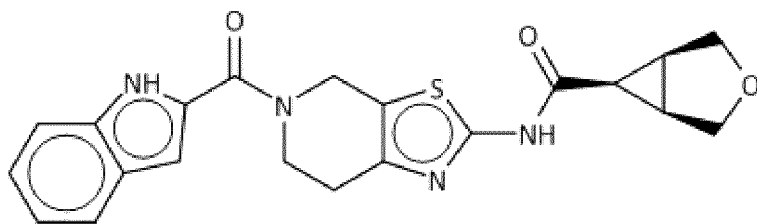


Rt (способ H) 0,97 мин, m/z 403 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,77 (с, 1H), 7,76 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,03 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,74 (с, 2H), 4,27 (кв, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,04-3,83 (м, 3H), 2,67 (с, 2H), 2,14 (т, $J=6,1$ Гц, 4H).

Пример 358

(1R,5S,6R)-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид

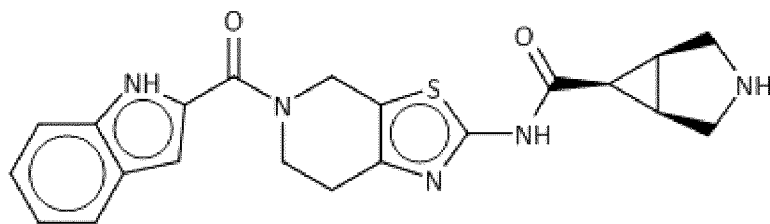


Rt (способ A) 1,18 мин, m/z 409 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,96 (с, 1H), 11,73-11,55 (м, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50-7,35 (м, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,2, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,1, 6,9, 1,0$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,89 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,62 (дд, $J=8,8, 1,9$ Гц, 2H), 2,83 (с, 2H), 1,94 (с, 3H).

Пример 359

(1R,5S,6R)-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-азабцикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид



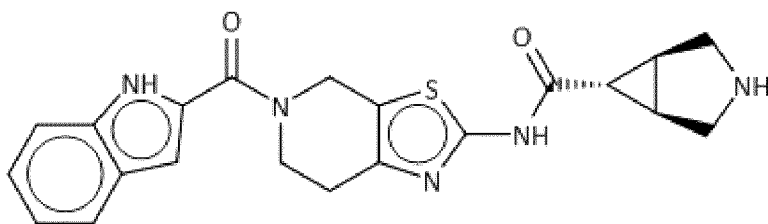
Rt (способ B) 0,80 мин, m/z 408 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,88 (с, 2H),

4,04 (с, 2H), 3,09 (с, 4H), 2,80 (с, 2H), 1,96 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,77 (т, $J=8,1$ Гц, 1H).

Пример 360

(1R,5S,6S)-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид

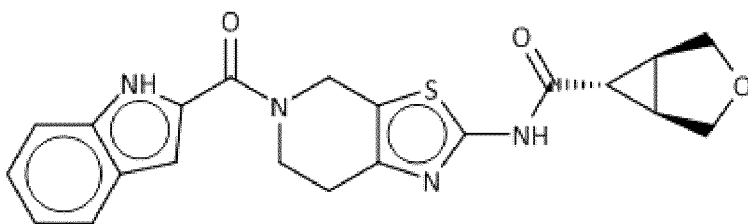


Rt (способ В) 0,84 мин, m/z 408 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,19 (с, 1H), 11,63 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 3,00 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,94-2,73 (м, 4H), 1,96 (т, $J=2,2$ Гц, 2H), 1,88 (т, $J=3,0$ Гц, 1H).

Пример 361

(1R,5S,6S)-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксамид

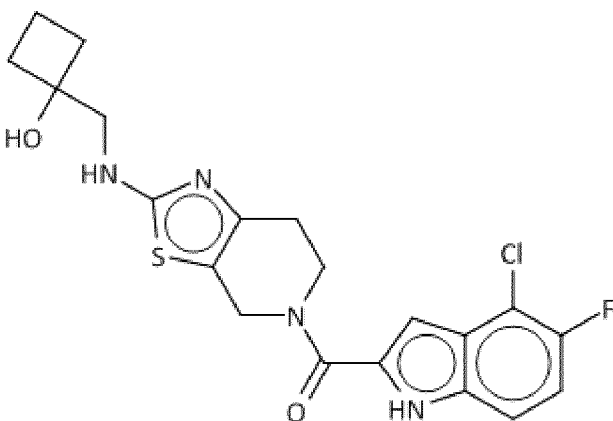


Rt (способ А) 1,27 мин, m/z 409 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,22 (с, 1H), 11,63 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,3, 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,06 (ддд, $J=8,0, 7,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,83 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,66 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,54 (с, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 1,81 (т, $J=3,2$ Гц, 1H).

Пример 362

1-({[5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

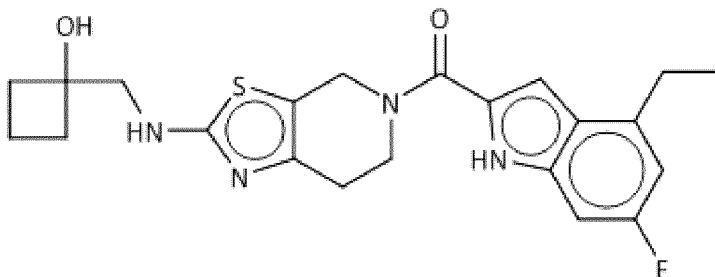


Rt (способ Н) 1,04 мин, m/z 435/437 [M+H]⁺

Нет доступного ЯМР

Пример 363

1-({[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

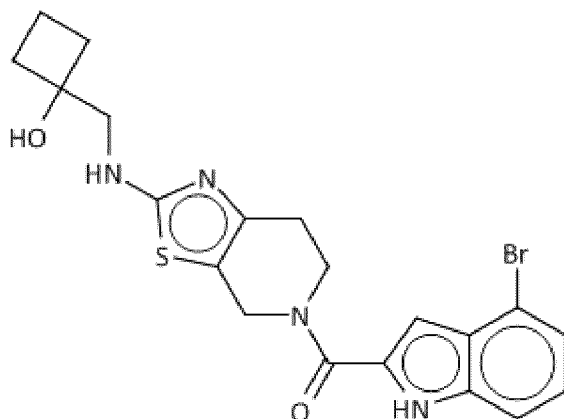


Rt (способ Н) 1,08 мин, m/z 429 [M+H]⁺

Нет доступного ЯМР

Пример 364

1-({[5-(4-бром-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

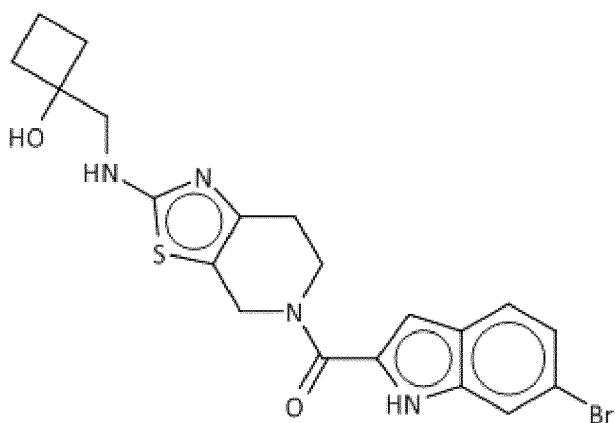


Rt (способ Н) 1,03 мин, m/z 461/463 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,04 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,30 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,75 (ушир. с, 2H), 3,97 (ушир. с, 2H), 2,65 (ушир. с, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,46 (кв, J=9,5 Гц, 1H).

Пример 365

1-({[5-(6-бром-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

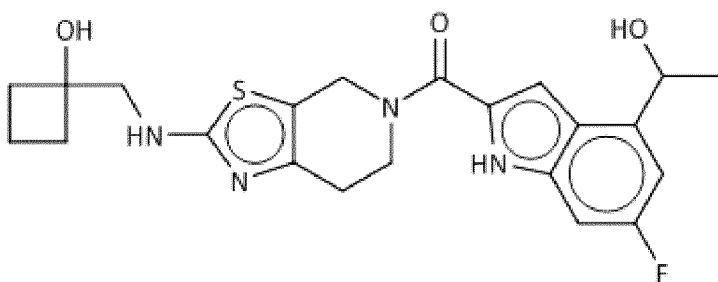


Rt (способ Н) 1,04 мин, m/z 461/463 $[M+H]^+$

Нет доступного ЯМР

Пример 366

1-((5-([6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил)циклобутан-1-ол

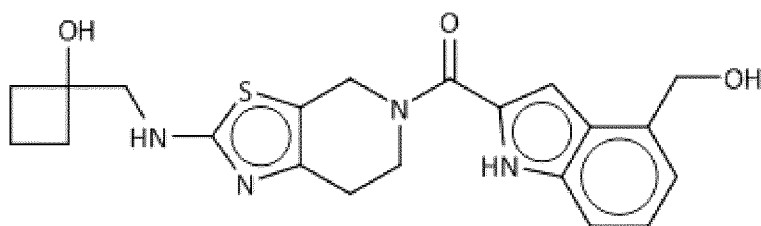


Rt (способ Н) 0,8 мин, m/z 445 $[M+H]^+$

Нет доступного ЯМР

Пример 367

1-((5-([4-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил)циклобутан-1-ол

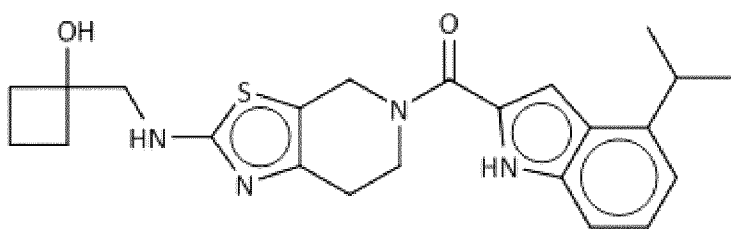


Rt (способ Н) 0,7 мин, m/z 413 $[M+H]^+$

Нет доступного ЯМР

Пример 368

1-((5-([4-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил)циклобутан-1-ол

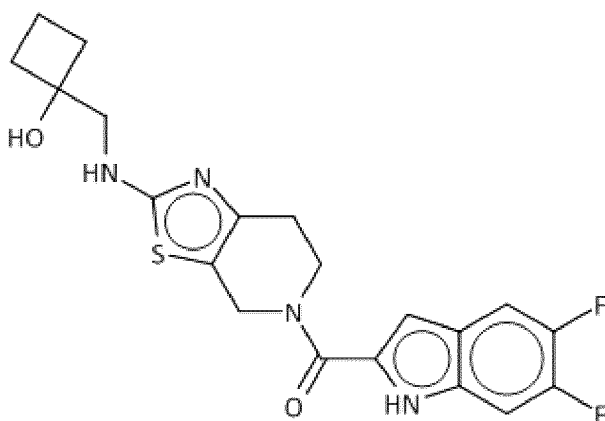


Rt (способ Н) 1,1 мин, m/z 425 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,58 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,43 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,76 (ушир. с, 2H), 3,98 (ушир. с, 2H), 3,42-3,35 (м, 1H), 2,66 (ушир. с, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Пример 369

1-({[5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

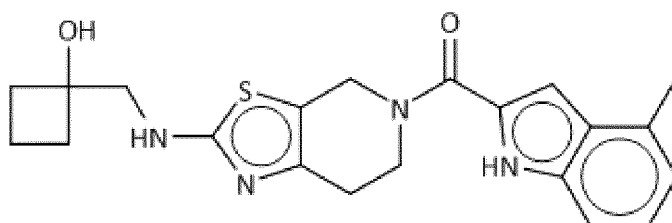


Rt (способ Н) 0,96 мин, m/z 419 [M+H]⁺

Нет доступного ЯМР

Пример 370

1-({[5-(4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

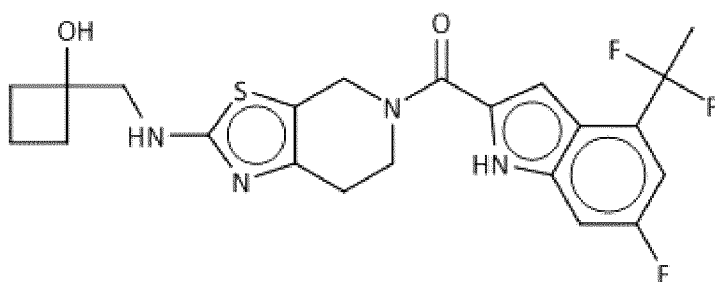


Rt (способ Н) 0,96 мин, m/z 397 [M+H]⁺

Нет доступного ЯМР

Пример 371

1-([5-[4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино)метил]циклобутан-1-ол

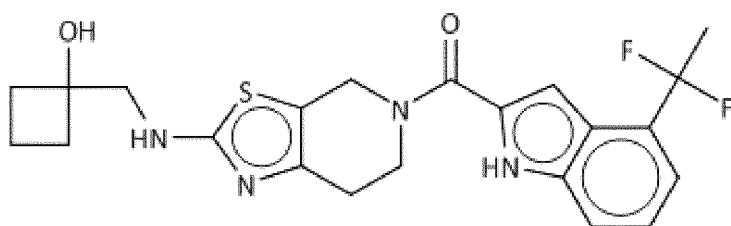


Rt (способ H) 1,07 мин, m/z 465 [M+H]⁺

Нет доступного ЯМР

Пример 372

1-((5-[4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил]циклобутан-1-ол

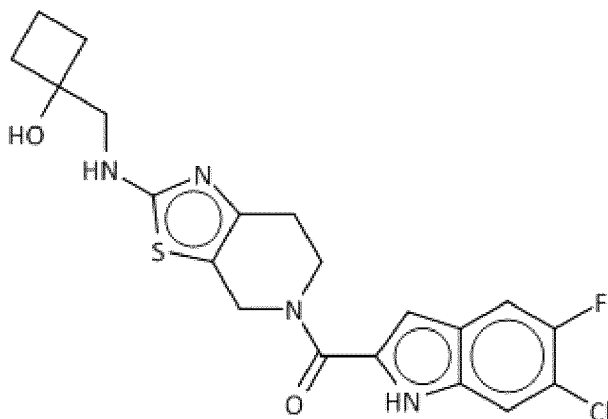


Rt (способ H) 1,01 мин, m/z 447 [M+H]⁺

Нет доступного ЯМР

Пример 373

1-((5-[5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил]циклобутан-1-ол

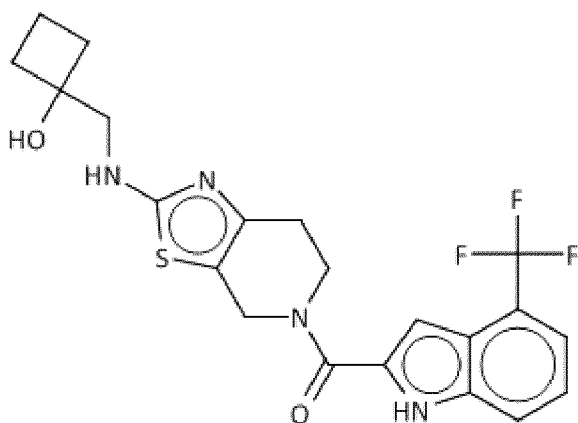


Rt (способ H) 1,03 мин, m/z 435/437 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,86 (с, 1H), 7,62 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,43 (т, J=5,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,71 (ушир. с, 2H), 3,96 (ушир. с, 2H), 2,65 (ушир. с, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,51-1,40 (м, 1H).

Пример 374

1-((5-[4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил]циклобутан-1-ол

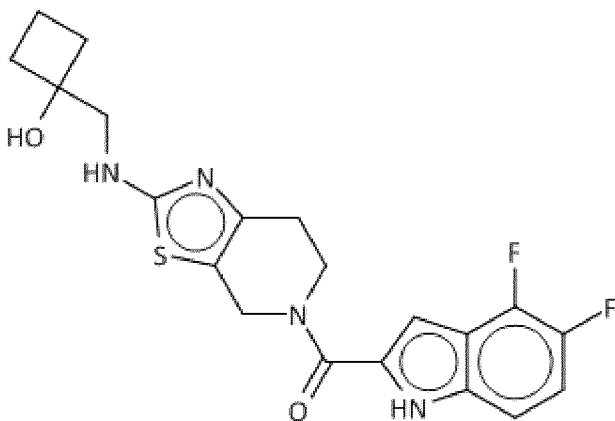


Rt (способ H) 1,06 мин, m/z 451 $[M+H]^+$

Нет доступного ЯМР

Пример 375

1-({[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

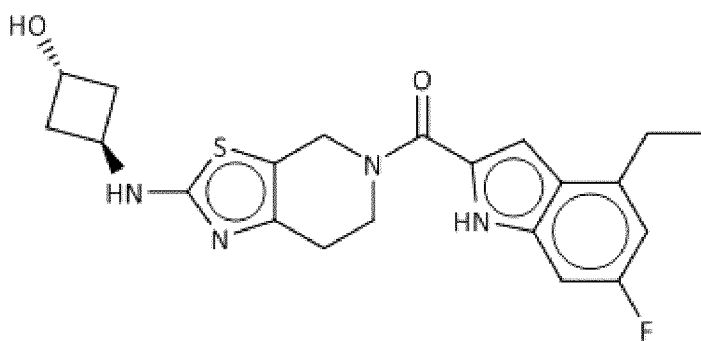


Rt (способ H) 0,98 мин, m/z 419 $[M+H]^+$

Нет доступного ЯМР

Пример 376

(1r,3r)-3-{[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол



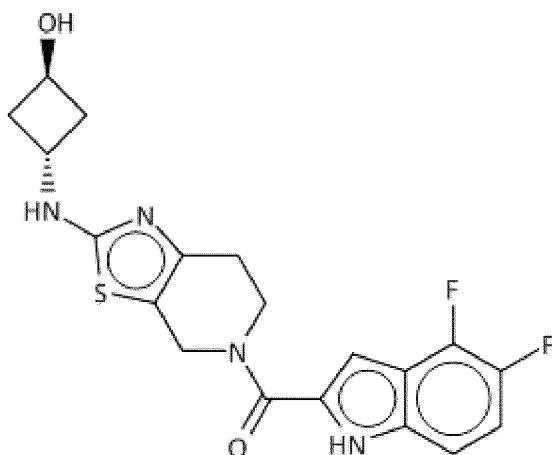
Rt (способ A) 3,22 мин, m/z 415 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=10,9, 2,3$ Гц, 1H), 5,03 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,76 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,00 (м,

3H), 2,90 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 377

(1r,3r)-3-{[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

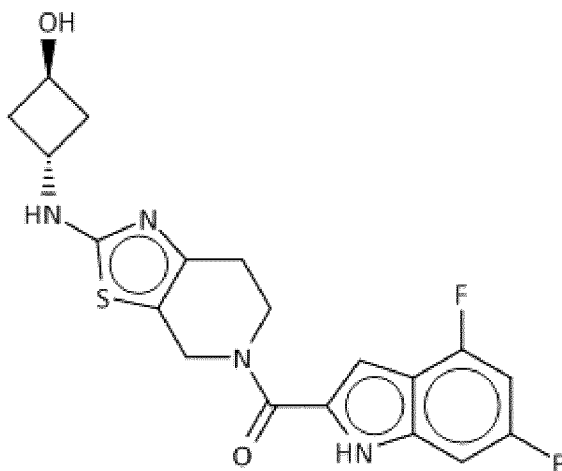


Rt (способ А) 3,06 мин, m/z 405 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,04 (с, 1H), 7,76 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,03 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,72 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 4,07-3,92 (м, 3H), 2,67 (м, 2H), 2,14 (м, 4H).

Пример 378

(1r,3r)-3-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

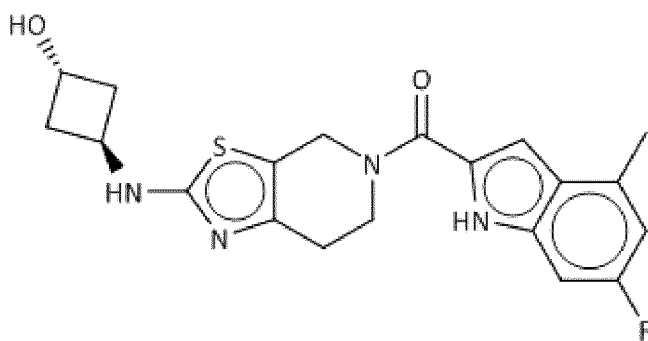


Rt (способ А) 3,08 мин, m/z 405 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (с, 1H), 7,75 (д, J=6,2 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=9,5, 2,0 Гц, 1H), 6,98-6,86 (м, 2H), 5,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,76 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 4,05-3,91 (м, 3H), 2,66 (м, 2H), 2,14 (м, 4H).

Пример 379

(1r,3r)-3-{[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

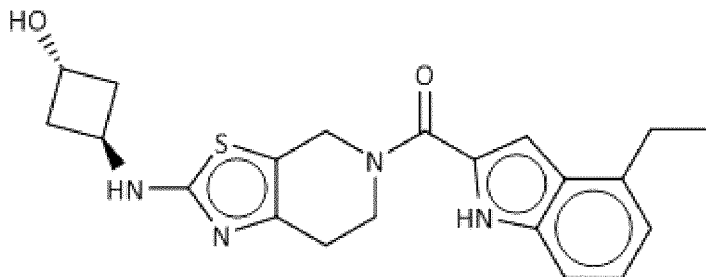


Rt (способ А) 3,1 мин, m/z 401 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65 (с, 1H), 7,75 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,78-6,71 (м, 1H), 5,03 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 4,01 (м, 3H), 2,66 (м, 2H), 2,14 (м, 4H).

Пример 380

(1r,3r)-3-{[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

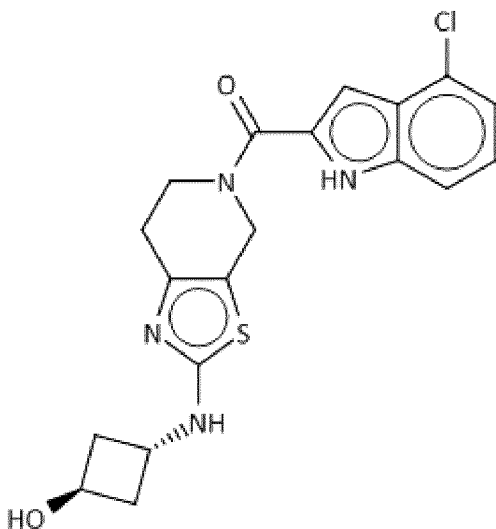


Rt (способ А) 3,16 мин, m/z 397 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,97-6,78 (м, 2H), 5,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 4,27 (м, 1H), 4,01 (м, 3H), 2,89 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,14 (м, 4H), 1,28 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 381

(1r,3r)-3-{[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

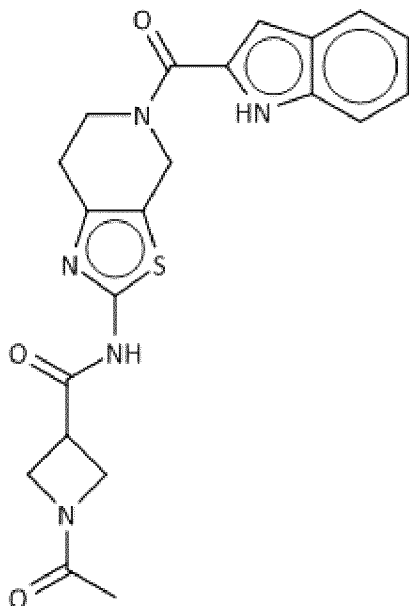


Rt (способ А) 3,1 мин, m/z 403/405 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,01 (с, 1H), 7,76 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 5,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (м, 2H), 4,26 (м, 1H), 4,05-3,92 (м, 3H), 2,66 (м, 2H), 2,14 (м, 4H).

Пример 382

1-ацетил-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]азетидин-3-карбоксамид

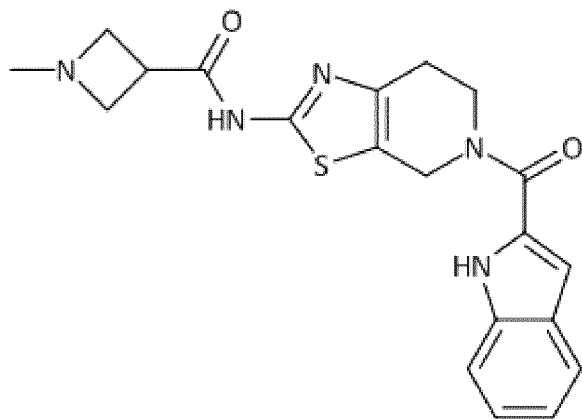


Rt (способ В) 2,85 мин, m/z 422 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19 (с, 1H), 11,63 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=7,9, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,12-4,68 (м, 2H), 4,28 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,4, 5,7 Гц, 1H), 4,03 (м, 2H), 3,98 (д, J=9,1 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=9,5, 5,8 Гц, 1H), 3,61 (тт, J=9,0, 5,7 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 1,75 (с, 3H).

Пример 383

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилазетидин-3-карбоксамид

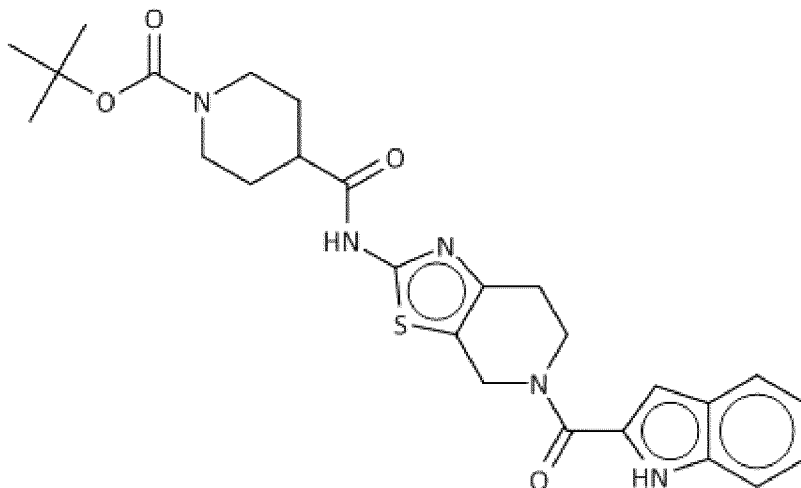


Rt (способ В) 2,34 мин, m/z 394 [M+H]⁺

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,02 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,12 (м, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,11-4,68 (м, 2H), 4,05 (м, 2H), 3,55-3,37 (м, 4H), 3,22 (м, 1H), 2,83 (м, 2H), 2,23 (с, 3H).

Пример 384

трет-бутил-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилат

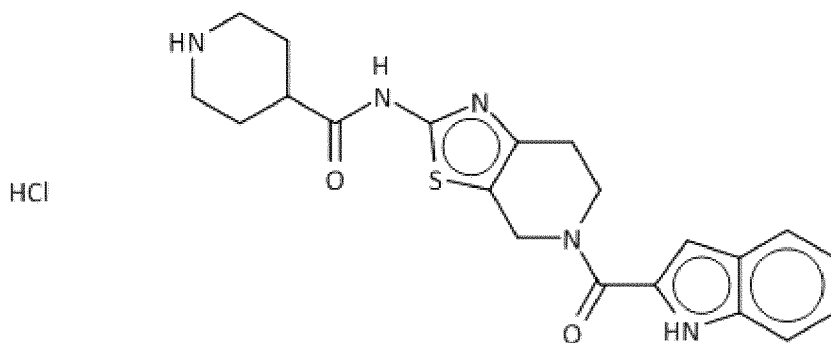


Rt (способ В) 3,47 мин, m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 11,63 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,90 (м, 2H), 4,10-3,89 (м, 4H), 2,90-2,55 (м, 5H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,52-1,29 (м, 11H).

Пример 385

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамида гидрохлорид

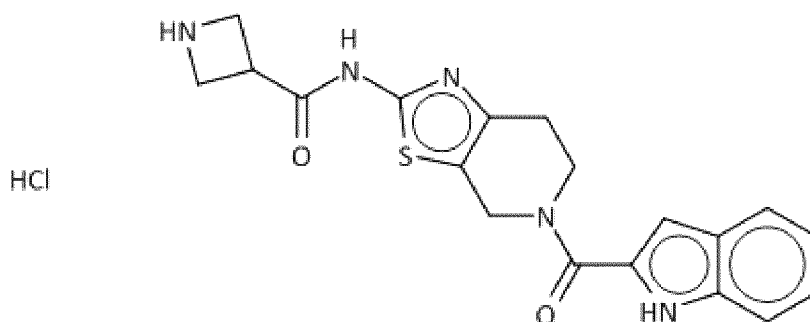


Rt (способ В) 2,37 мин, m/z 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,21 (с, 1H), 11,65 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,21-8,90 (м, 1H), 8,87-8,64 (м, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,97-6,89 (м, 1H), 5,28-4,50 (м, 2H), 4,19-3,92 (м, 2H), 3,37-3,24 (м, 2H), 2,99-2,71 (м, 5H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 2H).

Пример 386

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]азетидин-3-карбоксамида гидрохлорид

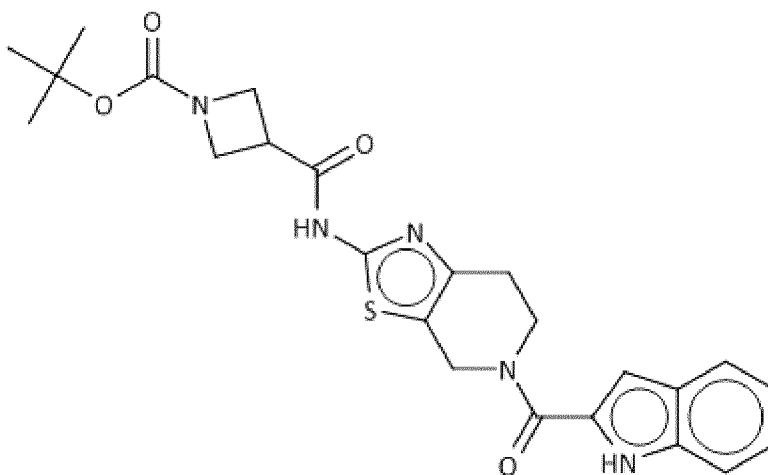


Rt (способ В) 2,32 мин, m/z 382 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,29 (с, 1H), 11,66 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,66-4,74 (м, 7H), 3,93-3,83 (м, 1H), 2,97-2,72 (м, 2H)

Пример 387

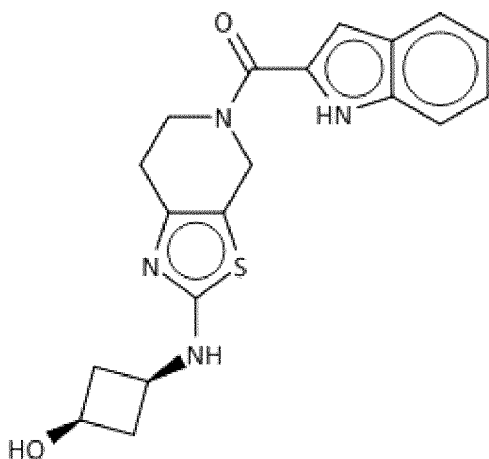
трет-бутил-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилат



Rt (способ А) 3,5 мин, m/z 480 $[M+H]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,17 (с, 1H), 11,79-11,52 (м, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,00-6,87 (м, 1H), 5,26-4,67 (м, 2H), 4,16-3,82 (м, 6H), 3,65-3,51 (м, 1H), 2,99-2,72 (м, 2H), 1,38 (с, 9H).

Пример 388

(1s,3s)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

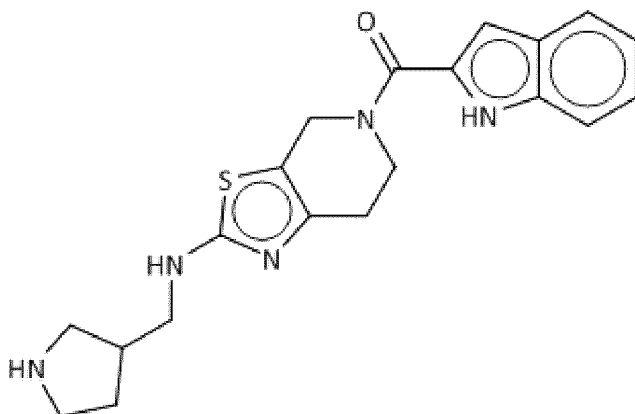


Rt (способ А) 2,89 мин, m/z 369 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,09 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,99-4,38 (м, 2H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,87-3,75 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 2,73-2,55 (м, 4H), 1,77-1,65 (м, 2H).

Пример 389

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(пирролидин-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

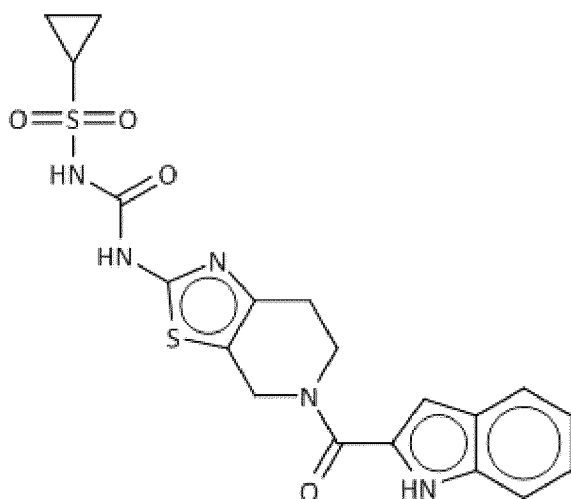


Rt (способ А) 3,09 мин, m/z 382 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,76 (м, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 2H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,17-3,05 (м, 1H), 2,94-2,81 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 2H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,14-1,97 (м, 1H), 1,71-1,56 (м, 1H).

Пример 390

3-(циклопропансульфонил)-1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]мочевина

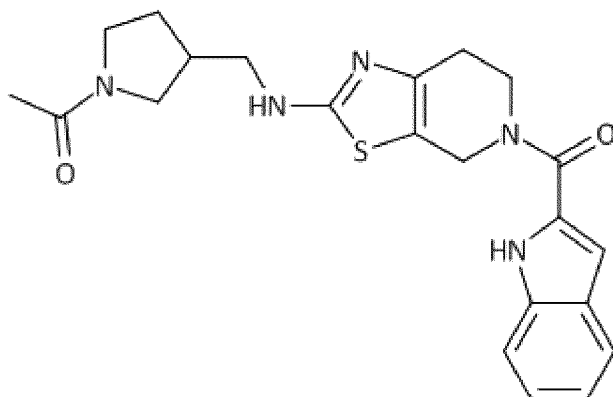


Rt (способ В) 3,05 мин, m/z 446 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,99 (с, 1H), 4,75-4,61 (м, 4H), 4,49 (с, 2H), 4,11-3,93 (м, 1H), 3,63 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,65-2,58 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

Пример 391

1-[3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)пирролидин-1-ил]этан-1-он

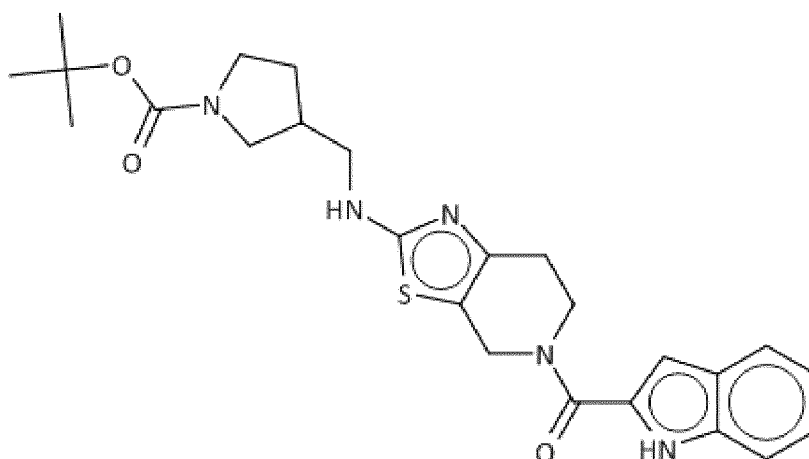


Rt (способ А) 2,92 мин, m/z 424 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,68-7,58 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,75 (м, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,26-3,11 (м, 3H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,76-1,49 (м, 1H).

Пример 392

трет-бутил-3-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)пирролидин-1-карбоксилат

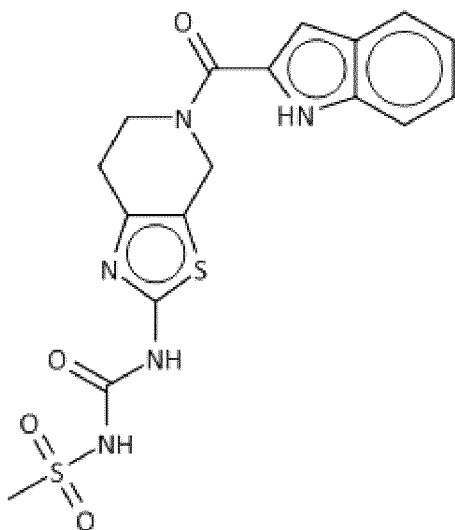


Rt (способ А) 3,56 мин, m/z 482 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,19 (дд, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,95-4,54 (м, 2H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 4H), 2,96 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 2,76-2,60 (м, 2H), 2,47-2,38 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,65-1,51 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

Пример 393

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-3-метансульфонилмочевина

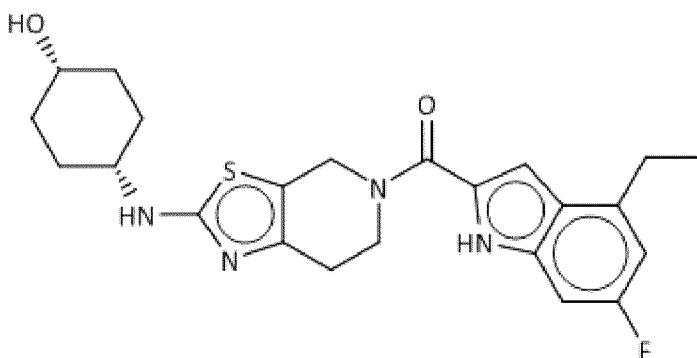


Rt (способ В) 2,91 мин, m/z 420 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,2$, 6,7 Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,06-4,67 (м, 2H), 4,08-3,99 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,84-2,74 (м, 2H).

Пример 394

(1s,4s)-4-{[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

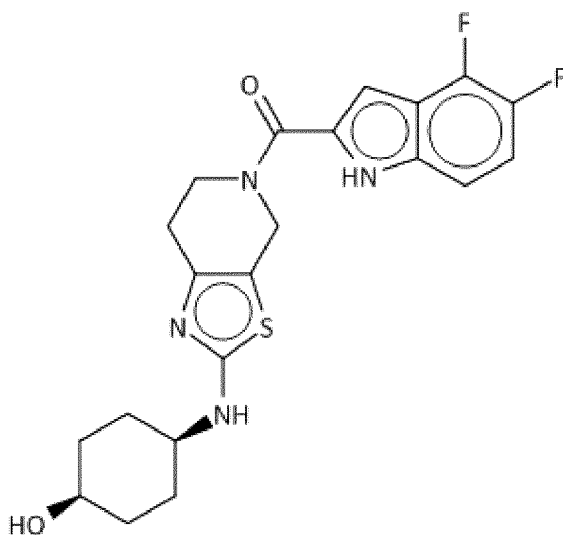


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 443 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,78-11,58 (м, 1H), 7,58-7,37 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=10,8, 2,2$ Гц, 1H), 4,94-4,54 (м, 2H), 4,39 (с, 1H), 4,13-3,79 (м, 2H), 3,74-3,45 (м, 2H), 2,90 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,75-2,57 (м, 2H), 1,75-1,37 (м, 8H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 395

(1s,4s)-4-{[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

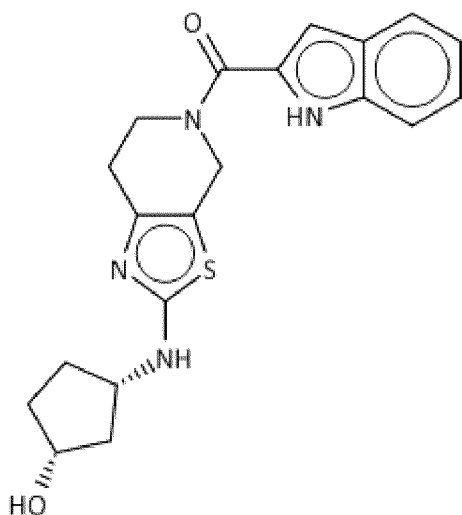


Rt (способ В) 2,59 мин, m/z 433 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,05 (с, 1H), 7,49-7,36 (м, 1H), 7,32-7,15 (м, 2H), 6,99 (с, 1H), 5,09-4,48 (м, 2H), 4,50-4,25 (м, 1H), 4,14-3,80 (м, 2H), 3,77-3,45 (м, 2H), 2,80-2,56 (м, 2H), 1,87-1,29 (м, 8H).

Пример 396

(1R,3S)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклопентан-1-ол

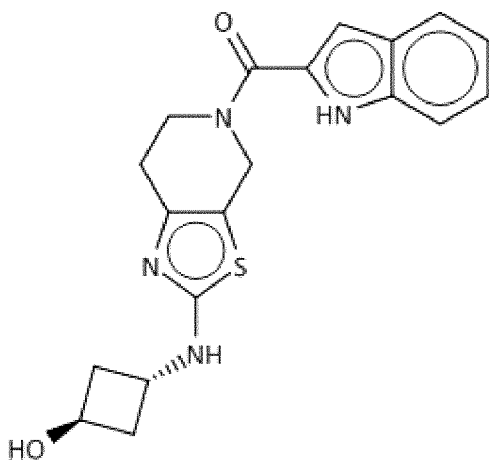


Rt (способ В) 2,4 мин, m/z 383 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 1H), 5,01-4,44 (м, 3H), 4,12-3,92 (м, 3H), 3,92-3,80 (м, 1H), 2,76-2,59 (м, 2H), 2,27-2,16 (м, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,73-1,50 (м, 3H), 1,43-1,32 (м, 1H).

Пример 397

(1 α ,3 γ)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

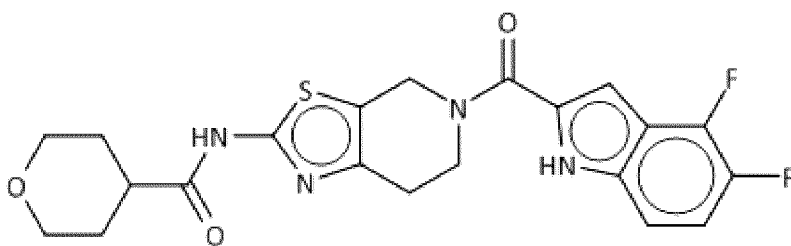


Rt (способ А) 2,88 мин, m/z 369 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,76 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,19-4,93 (м, 1H), 4,92-4,48 (м, 2H), 4,27 (пент, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,08-3,88 (м, 3H), 2,78-2,57 (м, 2H), 2,14 (т, $J=6,1$ Гц, 4H).

Пример 398

N-[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид

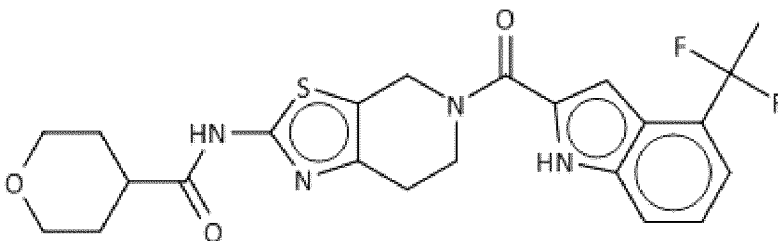


Rt (способ А) 3,2 мин, m/z 447 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16-11,96 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,04 (с, 1H), 5,33-4,63 (м, 2H), 4,08-3,96 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,39-3,27 (м, 2H), 2,94-2,77 (м, 2H), 2,77-2,69 (м, 1H), 1,76-1,56 (м, 4H).

Пример 399

N-{5-[4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}оксан-4-карбоксамид

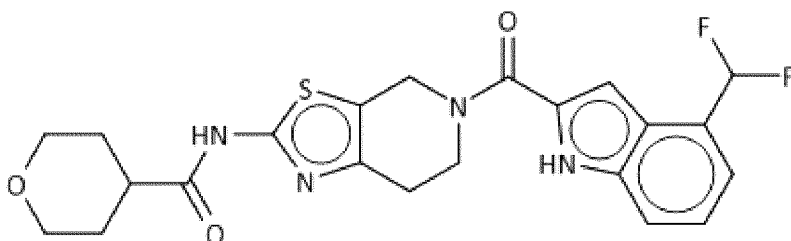


Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 473 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,19-11,86 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,13-4,72 (м, 2H), 4,10-3,97 (м, 2H), 3,92-3,84 (м, 2H), 2,90-2,77 (м, 2H), 2,75-2,68 (м, 1H), 2,09 (т, J=18,8 Гц, 3H), 1,78-1,58 (м, 4H).

Пример 400

N-{5-[4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}оксан-4-карбоксамид

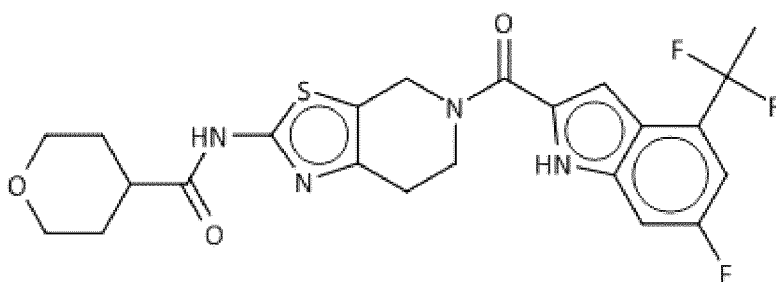


Rt (способ А) 3,15 мин, m/z 461 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,18-11,96 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,48-7,19 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 5,20-4,69 (м, 2H), 4,16-3,98 (м, 2H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,39-3,27 (м, 2H), 2,89-2,79 (м, 2H), 2,78-2,66 (м, 1H), 1,77-1,57 (м, 4H).

Пример 401

N-{5-[4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}оксан-4-карбоксамид

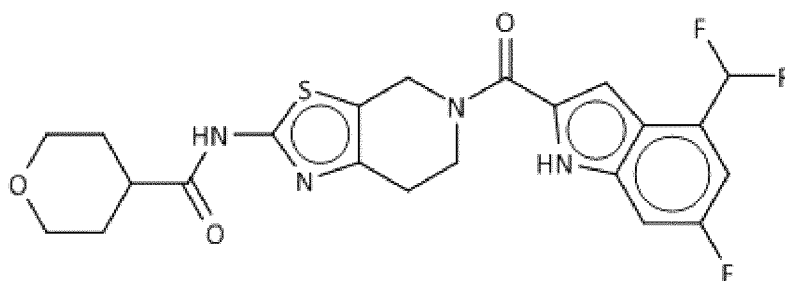


Rt (способ А) 3,33 мин, m/z 493 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,71-9,97 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,23-4,63 (м, 2H), 4,08-3,98 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,39-3,27 (м, 2H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,10 (т, $J=18,9$ Гц, 3H), 1,78-1,56 (м, 4H).

Пример 402

N-{5-[4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}оксан-4-карбоксамид

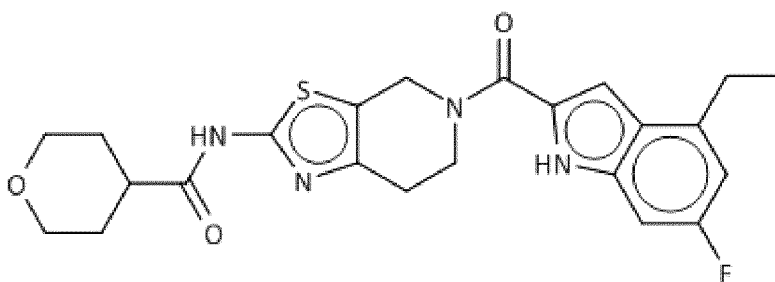


Rt (способ А) 3,24 мин, m/z 479 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,31-11,75 (м, 2H), 7,53-7,19 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 5,45-4,58 (м, 2H), 4,17-3,97 (м, 2H), 3,94-3,82 (м, 2H), 3,39-3,26 (м, 2H), 2,94-2,78 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 1H), 1,79-1,56 (м, 4H).

Пример 403

N-[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]оксан-4-карбоксамид

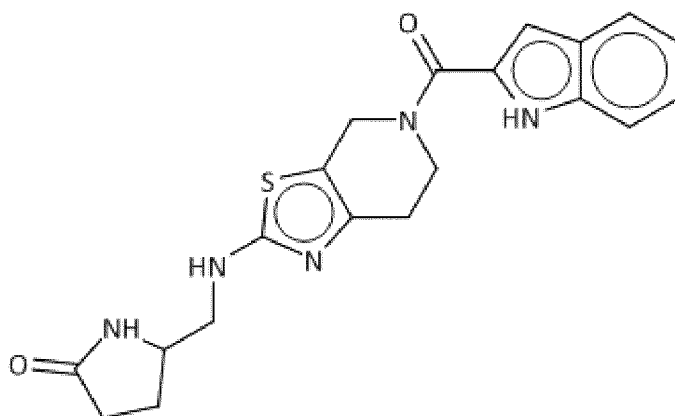


Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 457 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,05 (с, 1H), 11,80-11,60 (м, 1H), 7,05-6,99 (м, 1H), 6,97 (дд, $J=9,7$, 2,2 Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=10,8$, 2,4 Гц, 1H), 5,31-4,57 (м, 2H), 4,19-3,96 (м, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 2,91 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,87-2,77 (м, 2H), 2,77-2,65 (м, 1H), 1,77-1,56 (м, 4H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 404

5-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)пирролидин-2-он

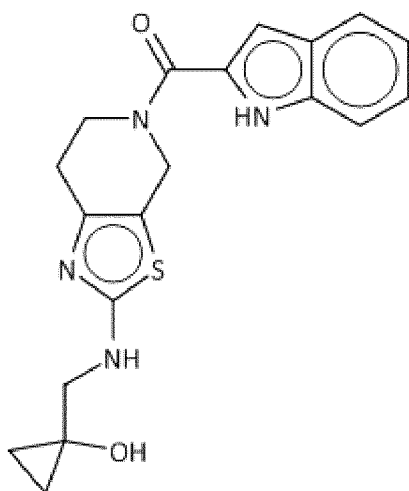


Rt (способ А) 1,08 мин, m/z 396,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,62 (м, 2H), 7,58 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,2, 6,9 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,98 (м, 2H), 3,73 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,16 (дт, J=12,8, 6,0 Гц, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,20-2,00 (м, 3H), 1,81-1,67 (м, 1H).

Пример 405

1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)циклопропан-1-ол



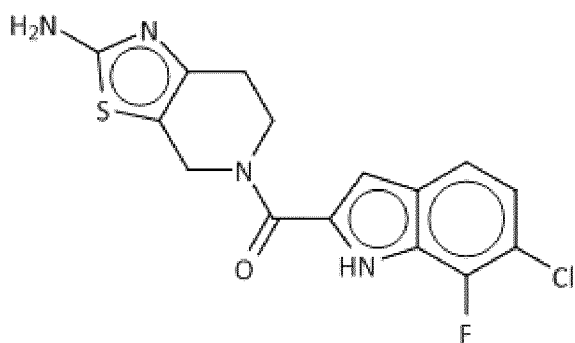
Rt (способ А) 1,18 мин, m/z 369,1 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (т, J=5,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=8,3, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,05 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,65 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 0,54 (м, 4H).

Пример 406 - намеренно оставлен пустым

Пример 407

5-(6-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

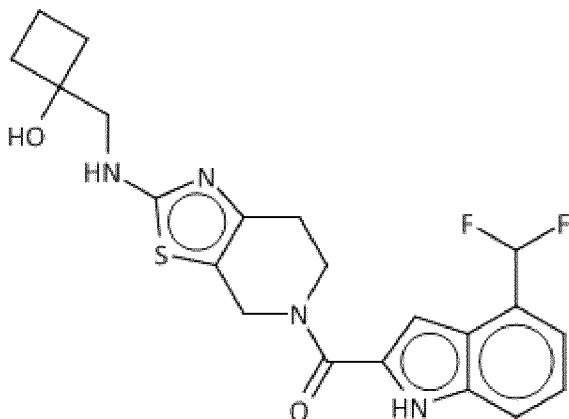


Rt (способ В) 2,49 мин, m/z 351/353 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=3,1 Гц, 1H), 6,84 (с, 2H), 4,81-4,57 (м, 2H), 3,92 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,67-2,57 (с, 2H).

Пример 408

1-[(5-[4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил}амино)метил]циклобутан-1-ол

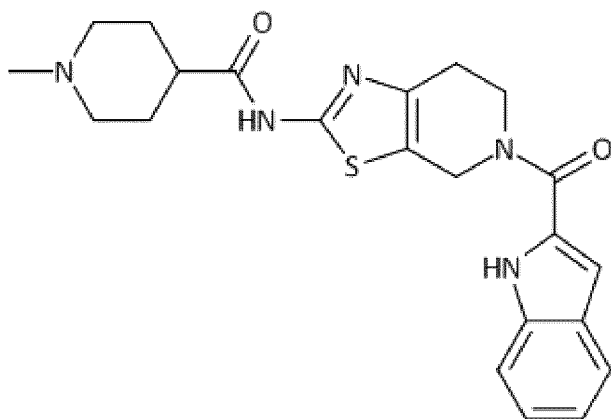


Rt (способ В) 2,58 мин, m/z 433 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,99 (м, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,47-7,17 (м, 4H), 6,99 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,86-4,62 (м, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 2,70-2,60 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,53-1,39 (м, 1H).

Пример 409

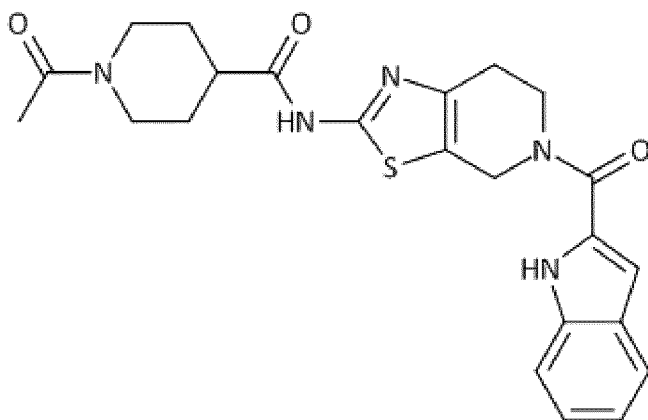
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилпиперидин-4-карбоксамид



Rt (способ В) 2,3 мин, m/z 424 $[M+H]^+$ ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,98 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,04-4,78 (м, 2H), 4,09-4,00 (м, 2H), 2,88-2,73 (м, 4H), 2,40 (тт, $J=11,6$, 4,1 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,84 (тт, $J=11,6$, 2,5 Гц, 2H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,68-1,56 (м, 2H).

Пример 410

1-ацетил-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамид

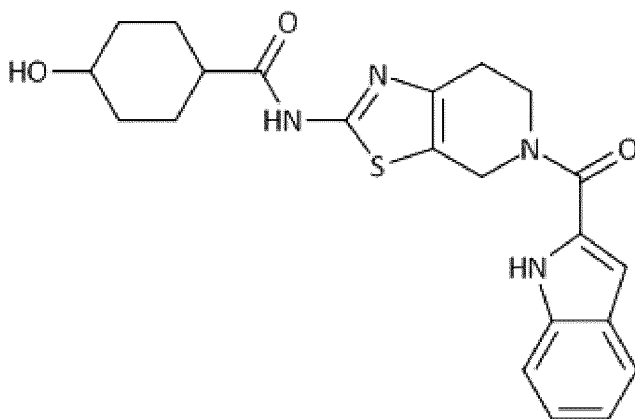


Rt (способ В) 2,86 мин, m/z 452 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 11,62 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 5,03-4,77 (м, 2H), 4,36 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,11-3,98 (м, 2H), 3,84 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,87-1,75 (м, 2H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,48-1,35 (м, 1H).

Пример 411

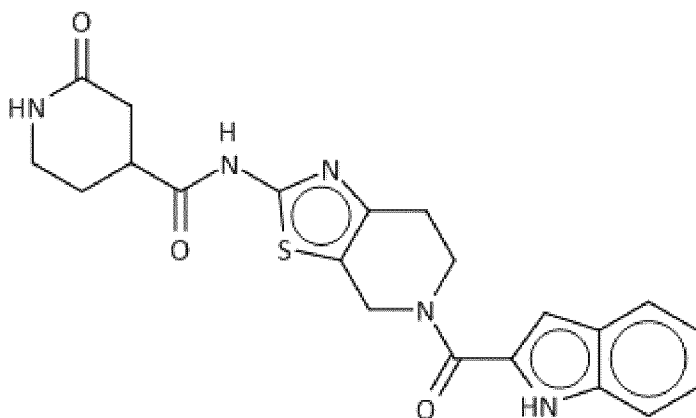
4-гидрокси-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]циклогексан-1-карбоксамид



Rt (способ В) 2,88 мин, m/z 425 $[M+H]^+$ 1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,92 (с, 1H), 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 1H), 5,08-4,73 (м, 2H), 4,60-4,30 (м, 1H), 4,11-3,96 (м, 2H), 3,81-3,33 (м, 1H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,49-2,29 (м, 1H), 1,92-1,74 (м, 3H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,56-1,37 (м, 3H), 1,20-1,08 (м, 1H).

Пример 412

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-2-оксопиперидин-4-карбоксамид

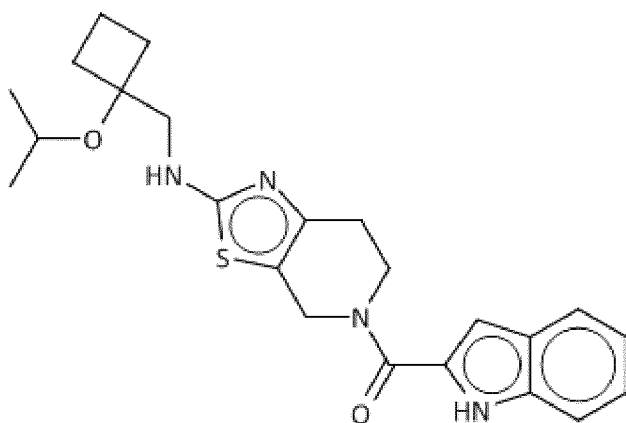


Rt (способ В) 2,74 мин, m/z 424 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,13 (с, 1H), 11,63 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,3, 6,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,06-4,70 (м, 2H), 4,11-3,99 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 2H), 3,04-2,91 (м, 1H), 2,89-2,78 (м, 2H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 1H).

Пример 413

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{[1-(пропан-2-илокси)циклобутил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

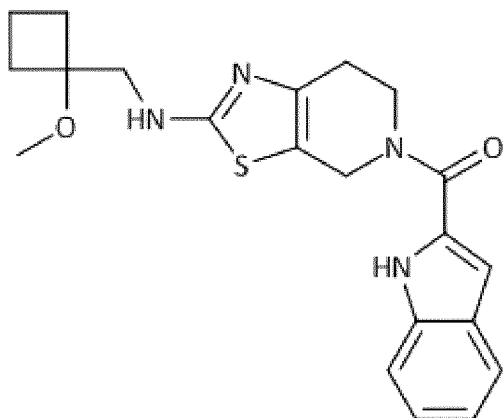


Rt (способ А) 3,58 мин, m/z 425 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96-6,83 (м, 1H), 5,07-4,41 (м, 2H), 4,17-3,82 (м, 2H), 3,73 (гепт, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,45 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,81-2,58 (м, 2H), 2,12-1,88 (м, 4H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,62-1,46 (м, 1H), 1,06 (д, $J=6,1$ Гц, 6H).

Пример 414

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(1-метоксициклобутил)метил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



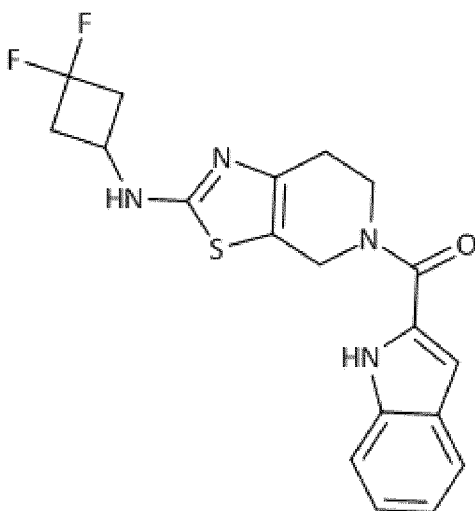
Rt (способ А) 3,27 мин, m/z 597 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,61 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 1H), 4,95-4,53 (м, 2H), 4,09-3,89 (м, 2H), 3,48 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,75-2,61 (м, 2H), 2,08-1,95 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,74-1,61 (м, 1H), 1,62-1,48 (м, 1H).

Пример 415 - намеренно оставлен пустым

Пример 416

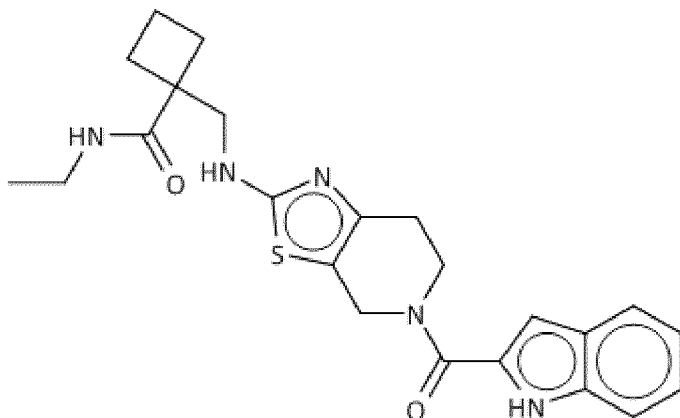
N-(3,3-дифторциклобутил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

Rt (способ А) 3,3 мин, m/z 389 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,97 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,07-4,46 (м, 2H), 4,26-3,73 (м, 3H), 3,07-2,90 (м, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H).

Пример 417

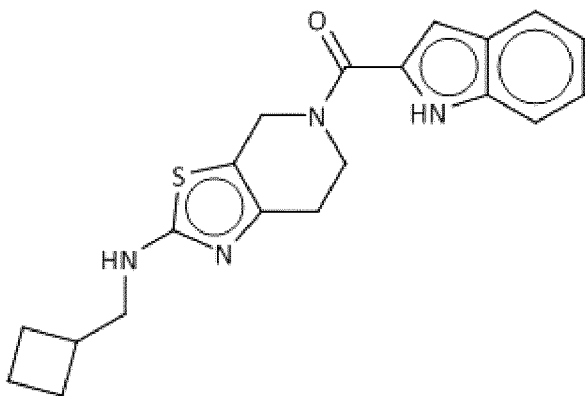
Н-этил-1-({[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)циклобутан-1-карбоксамид

Rt (способ В) 2,54 мин, m/z 438 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,69-7,50 (м, 2H), 7,48-7,29 (м, 2H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,74 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,56 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,02-1,75 (м, 3H), 1,69 (м, 1H), 0,98 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 418

N-(циклобутилметил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-c]пиридин-2-амин

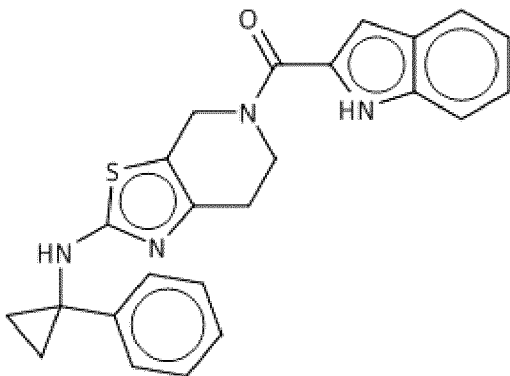


Rt (способ В) 2,73 мин, m/z 367 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,53-7,36 (м, 2H), 7,29-7,13 (м, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,73 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,58-2,51 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,74-1,56 (м, 2H).

Пример 419

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(1-фенилциклопропил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

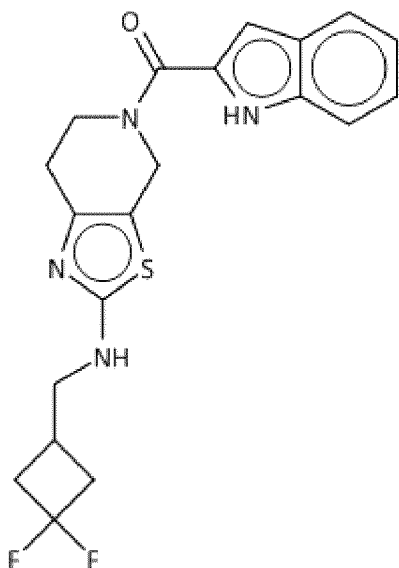


Rt (способ В) 3,06 мин, m/z 415 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,59 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35-7,10 (м, 6H), 7,07-6,98 (м, 1H), 6,86 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,71 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 1,26 (м, 4H).

Пример 420

N-[(3,3-дифторциклобутил)метил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

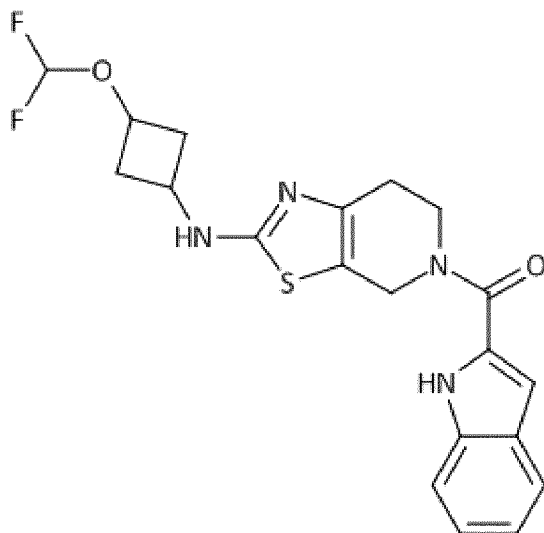


Rt (способ А) 3,38 мин, m/z 403 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,04-4,45 (м, 2H), 4,11-3,86 (м, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,72-2,56 (м, 4H), 2,44-2,25 (м, 3H) - один сигнал (2H) совпадает с сигналом H_2O .

Пример 421

N-[3-(дифторметокси)циклобутил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

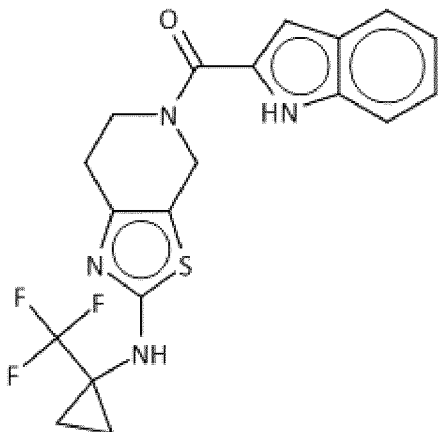


Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 419 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,87 (д, $J=6,2$ Гц, 0,2H), 7,79 (д, $J=7,6$ Гц, 0,8H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 6,64 (т, $J=75,9$ Гц, 0,2H), 6,62 (т, $J=75,7$ Гц, 0,8H), 5,09-4,57 (м, 2H), 4,41-4,29 (м, 1H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,82-3,67 (м, 1H), 2,79-2,68 (м, 1,6H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 0,4H), 2,35-2,24 (м, 0,4H), 2,05-1,93 (м, 1,6H) - смесь *цис/транс*-изомеров в соотношении 4:1.

Пример 422

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

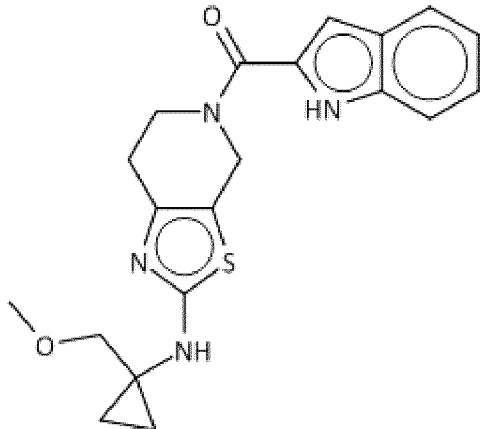


Rt (способ А) 3,37 мин, m/z 407 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,22-4,36 (м, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 2,75-2,64 (м, 2H), 1,35-1,27 (м, 2H), 1,22-1,13 (м, 2H).

Пример 423

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

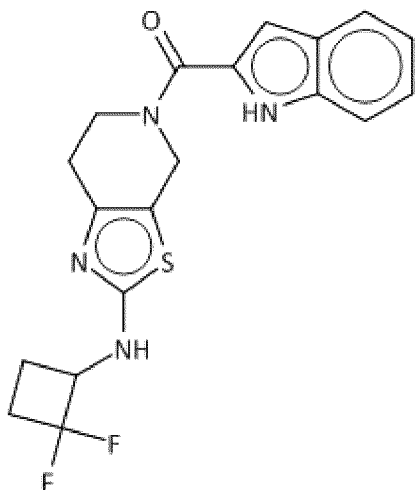


Rt (способ А) 3,14 мин, m/z 383 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,14-4,38 (м, 2H), 4,25-3,80 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,83-2,59 (м, 2H), 0,84-0,67 (м, 4H).

Пример 424

N-(2,2-дифторциклобутил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

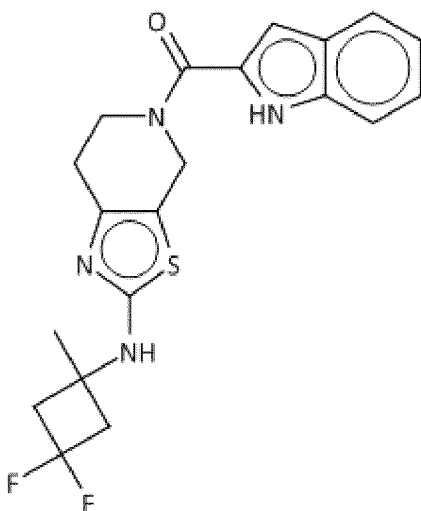


Rt (способ А) 3,28 мин, m/z 389 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,04 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93-6,80 (м, 1H), 5,05-4,53 (м, 3H), 4,19-3,85 (м, 2H), 2,79-2,60 (м, 2H), 2,41-2,26 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 1H), 1,73-1,49 (м, 1H).

Пример 425

N-(3,3-дифтор-1-метилциклобутил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

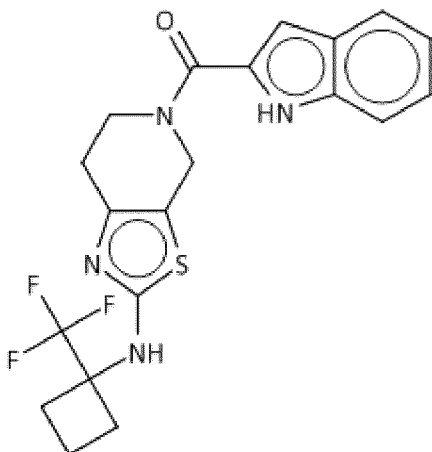


Rt (способ А) 3,5 мин, m/z 403 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,16-4,43 (м, 2H), 4,18-3,85 (м, 2H), 2,92 (кв, $J=13,6$ Гц, 2H), 2,78-2,56 (м, 4H), 1,53 (с, 3H).

Пример 426

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклобутил]-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



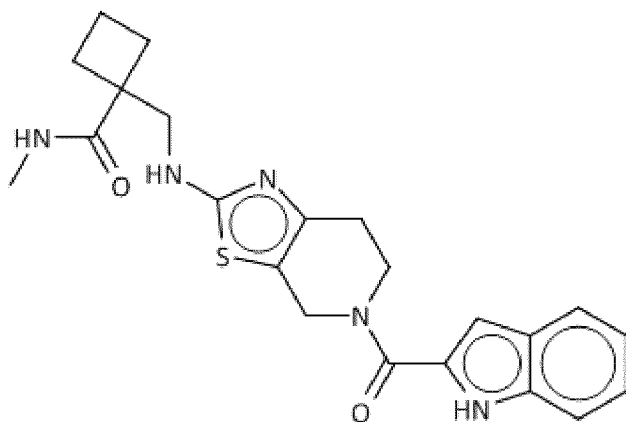
Rt (способ А) 3,58 мин, m/z 421 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,05-4,52 (м, 2H), 4,10-3,87 (м, 2H), 2,79-2,58 (м, 2H), 2,52-2,35 (м, 4H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H) - один сигнал (4H) частично совпадает с сигналом DMSO.

Пример 427 - намеренно оставлен пустым

Пример 428

1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)-N-метилциклобутан-1-карбоксамид

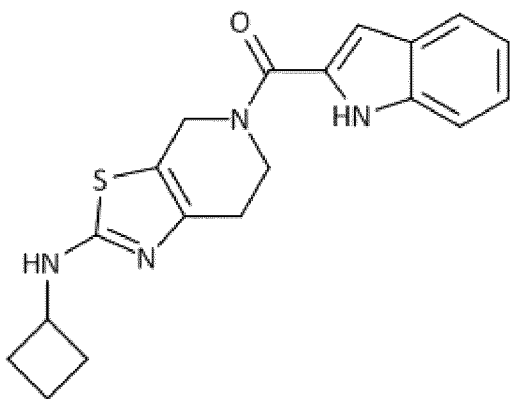


Rt (способ А) 2,93 мин, m/z 424 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,42 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,37 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 5,02-4,48 (м, 2H), 4,13-3,86 (м, 2H), 3,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,73-2,62 (м, 2H), 2,57 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 2,27-2,14 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,78-1,61 (м, 1H).

Пример 429

N-циклобутил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

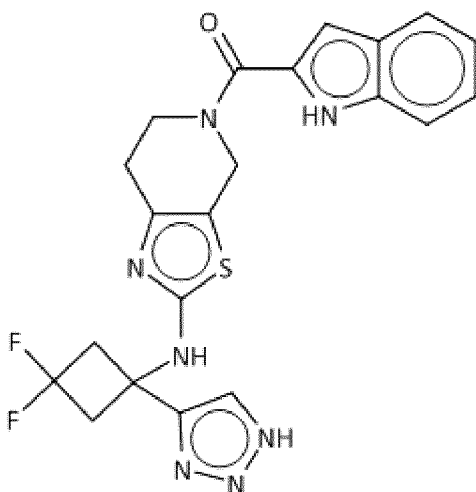


Rt (способ В) 2,63 мин, m/z 353 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,74 (м, 2H), 4,01 (м, J=15,5, 7,6 Гц, 3H), 2,66 (с, 2H), 2,35-2,10 (м, 2H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,75-1,53 (м, 2H).

Пример 430

N-[3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил]-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

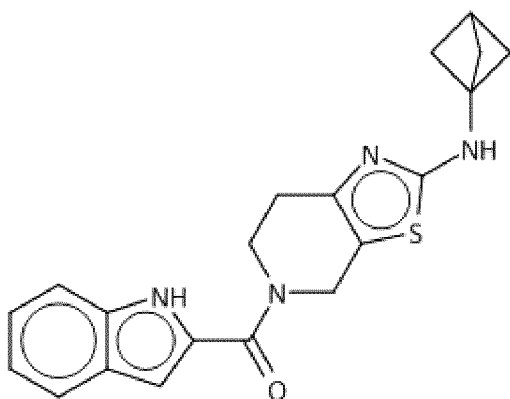


Rt (способ В) 2,95 мин, m/z 456 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14,71 (с, 1H), 11,59 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,21 (т, J=12,3 Гц, 4H), 2,62 (с, 2H).

Пример 431

N-{бицикло[1.1.1]пентан-1-ил}-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

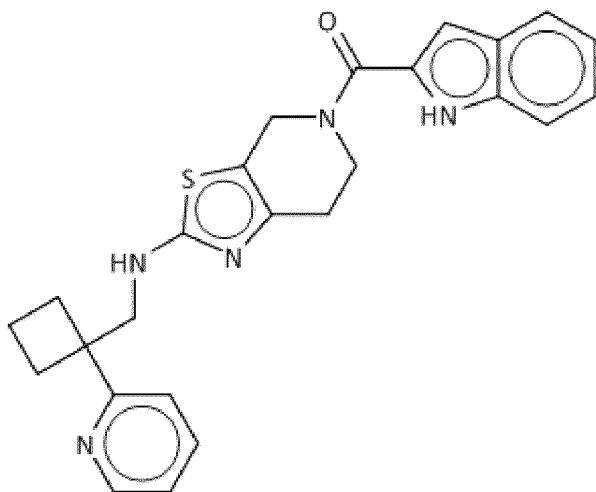


Rt (способ А) 3,42 мин, m/z 365 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,18-4,47 (м, 2H), 4,14-3,83 (м, 2H), 2,80-2,58 (м, 2H), 2,44 (с, 1H), 2,02 (с, 6H).

Пример 432

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{[1-(пиридин-2-ил)циклобутил]метил}-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

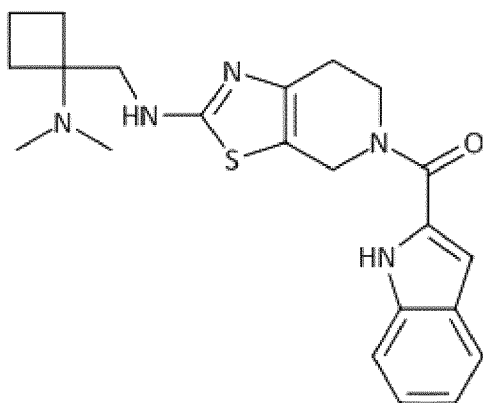


Rt (способ В) 2,48 мин, m/z 444 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,60 (с, 1H), 8,56-8,43 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 2H), 7,05 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 4,70 (м, 2H), 3,96 (м, 2H), 3,65 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,42-2,30 (м, 2H), 2,29-2,16 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 1,79 (м, 1H).

Пример 433

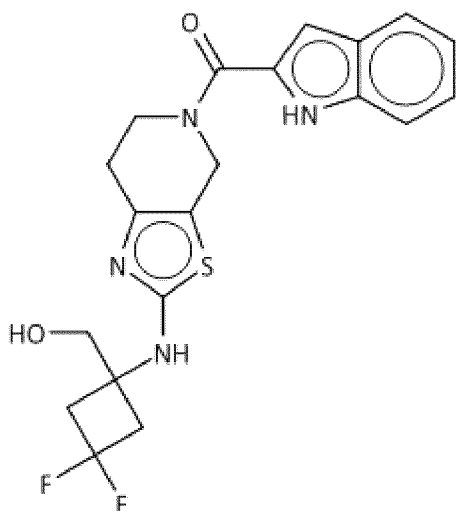
N-{[1-(диметиламино)циклобутил]метил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



Rt (способ В) 2,31 мин, m/z 410 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,61 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,19 (м, $J=8,3$, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,74 (м, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,46 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,67 (м, 2H), 2,15 (с, 6H), 1,97 (м, 2H), 1,87-1,55 (м, 4H).

Пример 434

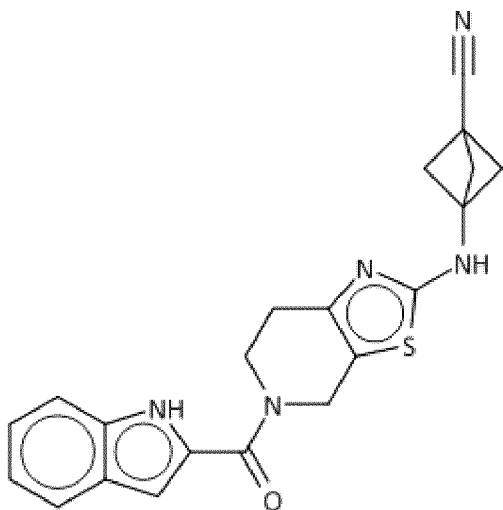


Rt (способ А) 3,17 мин, m/z 419 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,15 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,98-4,55 (м, 2H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,64 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,87-2,61 (м, 6H).

Пример 435

3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонитрил

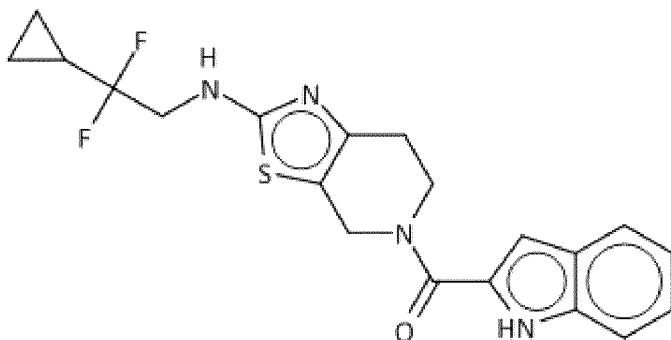


Rt (способ А) 3,27 мин, m/z 390 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67-11,53 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,13-4,41 (м, 2H), 4,13-3,86 (м, 2H), 2,81-2,61 (м, 2H), 2,56-2,51 (м, 6H).

Пример 436

N-(2-циклопропил-2,2-дифторэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

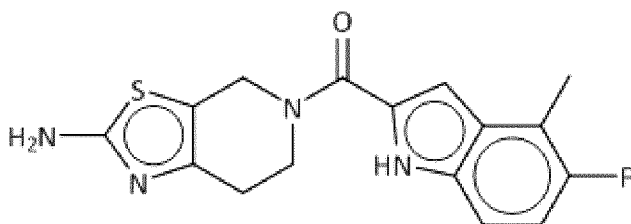


Rt (способ В) 3,12 мин, m/z 403 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,85 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,98-4,45 (м, 2H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,79 (тд, $J=14,3, 6,2$ Гц, 2H), 2,76-2,60 (м, 2H), 1,41 (дт, $J=13,3, 7,4$ Гц, 1H), 0,61-0,53 (м, 4H).

Пример 437

5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



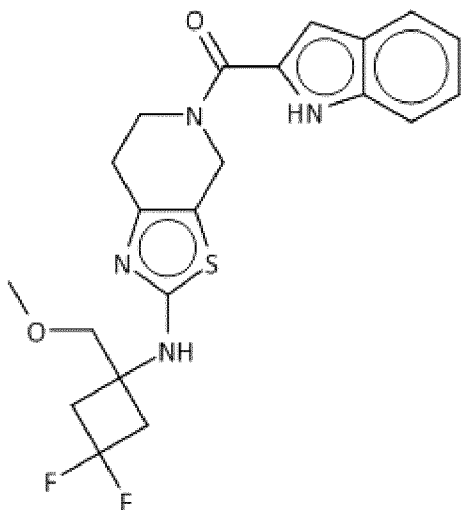
Rt (способ А) 3 мин, m/z 331 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,9, 4,2 Гц, 1H), 7,05-6,92 (м, 2H), 6,89-6,78 (м, 2H), 5,02-4,48 (м, 2H), 4,06-3,86 (м, 2H), 2,72-2,57 (м, 2H), 2,42 (д, J=1,9 Гц, 3H).

Пример 438 - намеренно оставлен пустым

Пример 439

N-[3,3-дифтор-1-(метоксиметил)циклобутил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

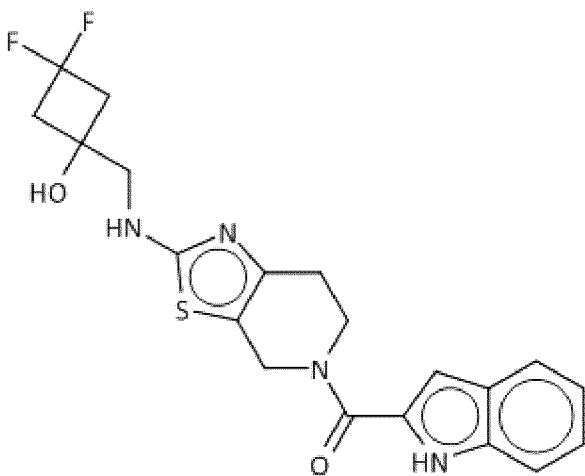


Rt (способ А) 3,47 мин, m/z 433 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,11-4,44 (м, 2H), 4,15-3,86 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,85-2,57 (м, 6H).

Пример 440

3,3-дифтор-1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол



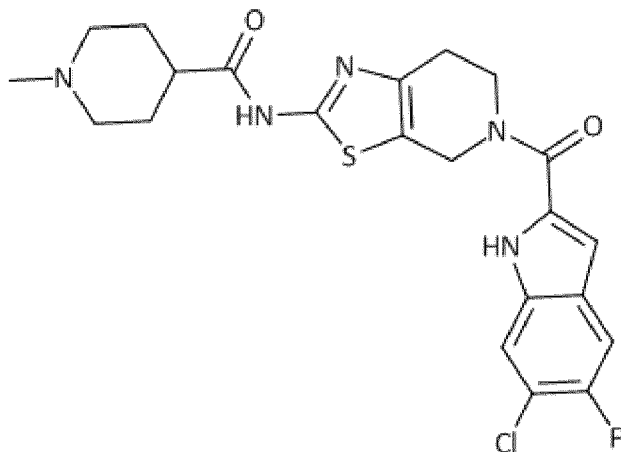
Rt (способ А) 3,16 мин, m/z 419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (с, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,95-4,52 (м,

2H), 4,07-3,87 (м, 2H), 3,41 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,82-2,60 (м, 4H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,49-2,42 (м, 1H).

Пример 441

N-[5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

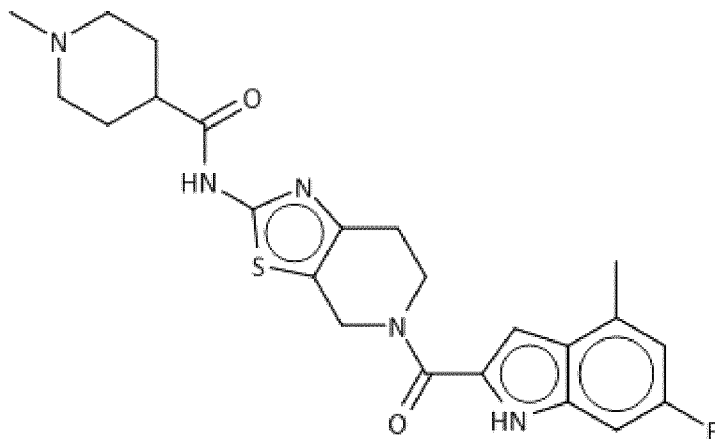


Rt (способ H) 1,01 мин, m/z 476/478 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,93 (м, 2H), 7,63 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,88 (м, 2H), 4,02 (м, 2H), 2,94-2,69 (м, 4H), 2,40 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,62 (м, 2H).

Пример 442

N-[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

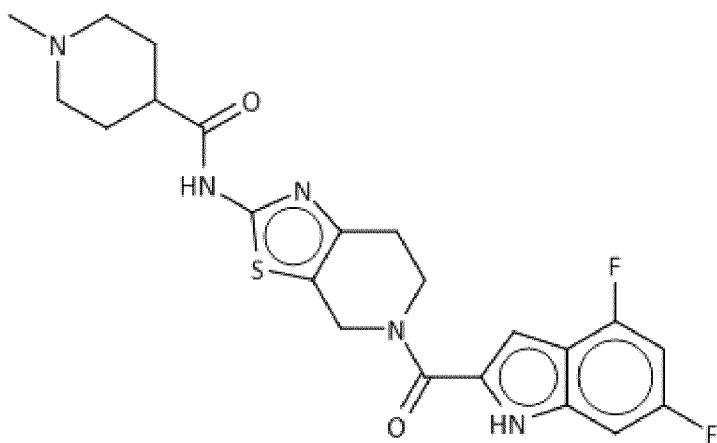


Rt (способ H) 0,97 мин, m/z 456 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,99 (с, 1H), 11,67 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,17-6,82 (м, 2H), 6,76 (дд, $J=10,7$, 2,3 Гц, 1H), 4,92 (м, 2H), 4,04 (м, 2H), 2,99-2,69 (м, 4H), 2,53 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,84 (м, 2H), 1,79-1,69 (м, 2H), 1,62 (м, 2H).

Пример 443

N-[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]-1-метилпиперидин-4-карбоксамид

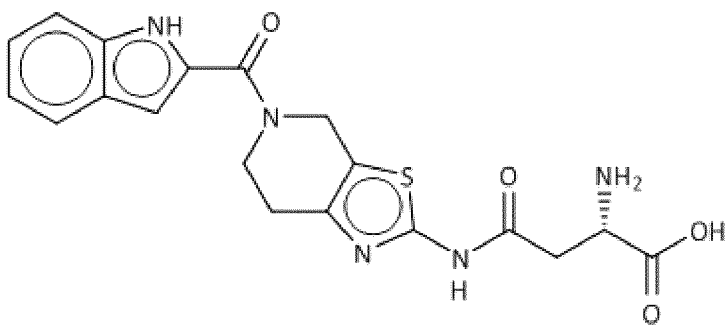


Rt (способ H) 0,96 мин, m/z 460 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,03 (с, 2H), 7,10-6,96 (м, 2H), 6,91 (дт, $J=10,4$, 2,1 Гц, 1H), 4,91 (м, 2H), 4,03 (м, 2H), 2,79 (м, 4H), 2,40 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,97-1,43 (м, 6H).

Пример 444

(2S)-2-амино-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}пропановая кислота

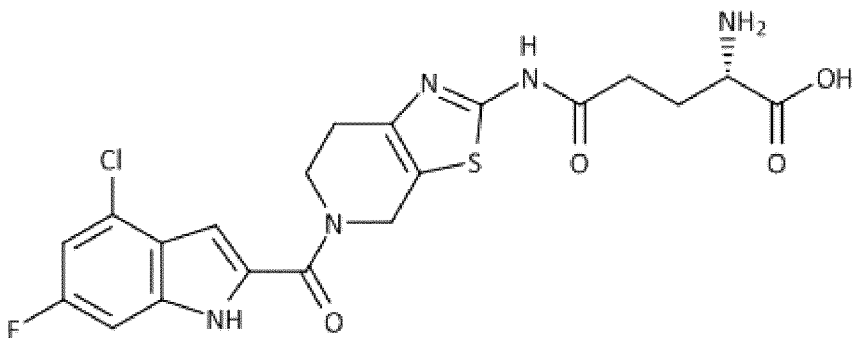


Rt (способ A) 0,85 мин, m/z 412 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,60 (т, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,02 (дд, $J=16,4$, 6,8 Гц, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,62 (дд, $J=16,4$, 6,3 Гц, 1H).

Пример 445

(2S)-2-амино-4-{[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}бутановая кислота

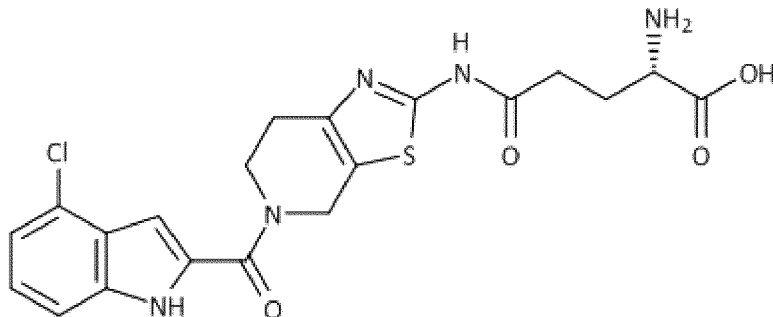


Rt (способ А) 2,73 мин, m/z 478/480 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21-7,15 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,18-4,65 (м, 2H), 4,13-3,94 (м, 2H), 3,22-3,16 (м, 1H), 2,87-2,76 (м, 2H), 2,69-2,55 (м, 2H), 1,98-1,85 (м, 2H). Четыре сигнала, N-H амида, N-H индола, N-H2 амина и O-H кислоты (5H), не наблюдаются.

Пример 446

(2S)-2-амино-4-{[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}бутановая кислота

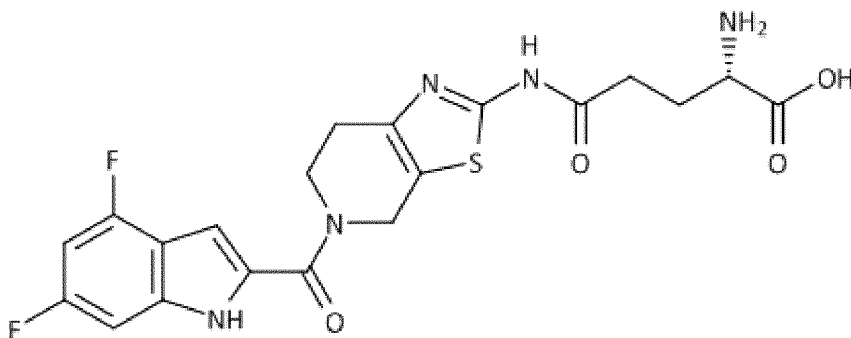


Rt (способ А) 2,64 мин, m/z 460/462 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,43-11,67 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,29-4,57 (м, 2H), 4,11-3,97 (м, 2H), 3,21 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,89-2,74 (м, 2H), 2,69-2,52 (м, 2H), 2,01-1,83 (м, 2H). Три сигнала (4H) не наблюдаются.

Пример 447

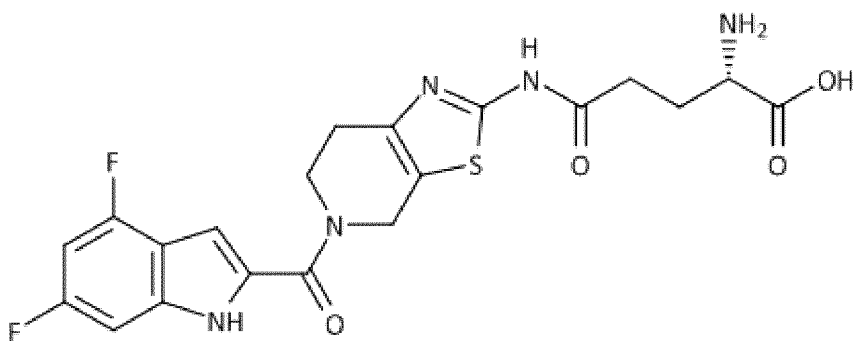
(2S)-2-амино-4-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}бутановая кислота



Rt (способ А) 2,63 мин, m/z 462 [M+H]⁺ ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,08 (с, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 6,97-6,87 (м, 1H), 5,27-4,60 (м, 2H), 4,14-3,92 (м, 2H), 3,21 (т, J=6,6 Гц, 1H), 2,93-2,73 (м, 2H), 2,71-2,56 (м, 2H), 2,04-1,83 (м, 2H). Три сигнала, N-H амида, N-H2 амина и O-H кислоты (4H), не наблюдаются.

Пример 448

(2S)-2-амино-4-{[5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]карбамоил}бутановая кислота

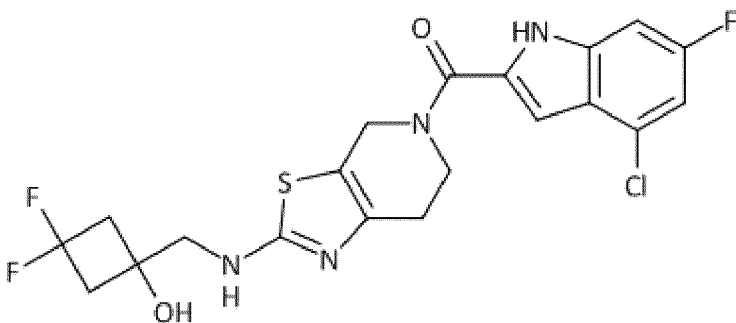


Rt (способ А) 2,77 мин, m/z 472 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,97 (дд, $J=9,7$, 1,9 Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=10,8$, 2,2 Гц, 1H), 5,16-4,70 (м, 2H), 4,16-3,93 (м, 2H), 3,19 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,91 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,87-2,76 (м, 2H), 2,69-2,55 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 2H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). Три сигнала, N-H амида, N-H2 амина и O-H кислоты (4H), не наблюдаются.

Пример 449

1-({[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)-3,3-дифторциклобутан-1-ол

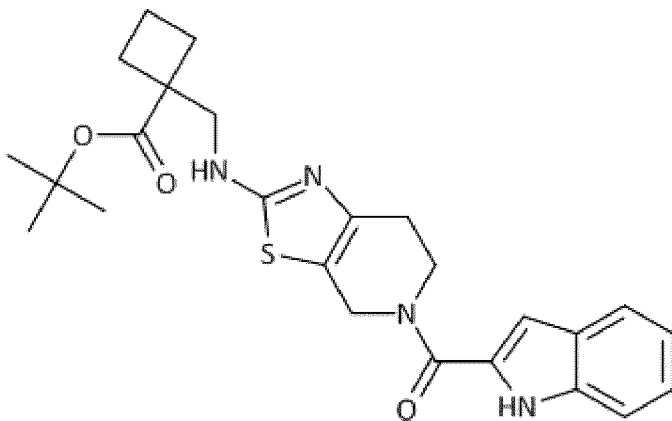


Rt (способ А) 3,44 мин, m/z 471/473 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,04-4,46 (м, 2H), 4,07-3,87 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 4H), 2,84-2,58 (м, 4H).

Пример 450

трет-бутил-1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-карбоксилат

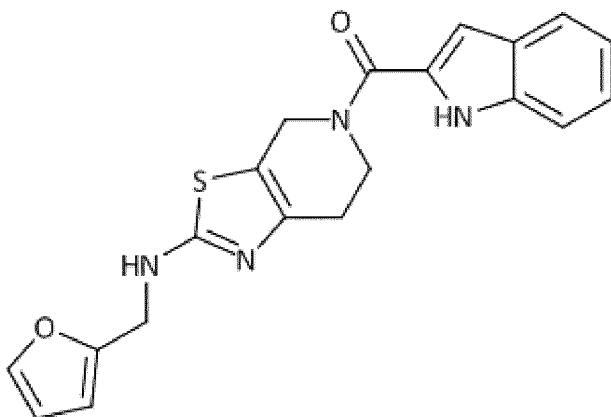


Rt (способ А) 3,68 мин, m/z 467 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,91-6,86 (м, 1H), 5,29-4,22 (м, 2H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,60 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,74-2,57 (м, 2H), 2,28-2,17 (м, 2H), 2,03-1,72 (м, 4H), 1,37 (с, 9H).

Пример 451

N-[(фуран-2-ил)метил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

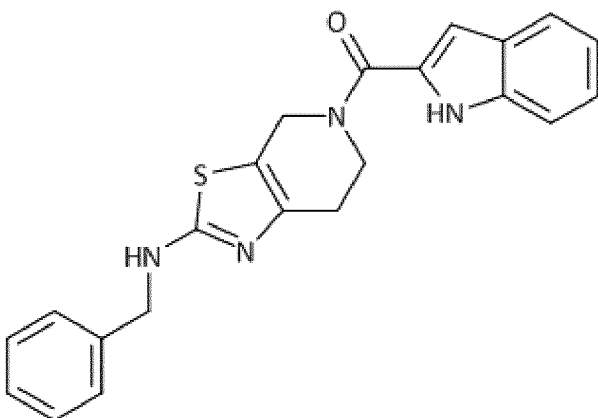


Rt (способ H) 1,17 мин, m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,63 (с, 1H), 7,90 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,39 (дд, $J=3,2, 1,9$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 5,03-4,50 (м, 2H), 4,40 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,04-3,93 (м, 2H), 2,76-2,63 (м, 2H).

Пример 452

N-бензил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин



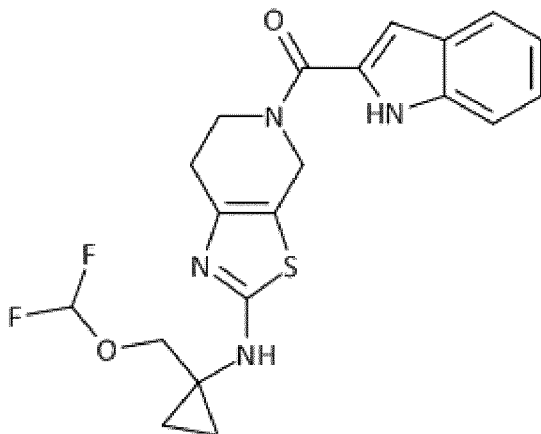
Rt (способ H) 1,23 мин, m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 8,01 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 4H), 7,28-7,15 (м, 2H), 7,05 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,01-4,52 (м, 2H), 4,42 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,04-3,91 (м, 2H), 2,72-2,60 (м, 2H).

Пример 453

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-

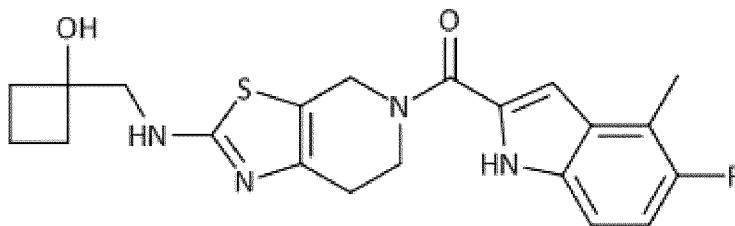
4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-амин

Rt (способ Н) 1,19 мин, m/z 419 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,65-11,60 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,20 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,66 (т, J=76,2 Гц, 1H), 5,10-4,47 (м, 2H), 4,04-3,95 (м, 2H), 3,95-3,90 (м, 2H), 2,74-2,65 (м, 2H), 0,90-0,77 (м, 4H).

Пример 454

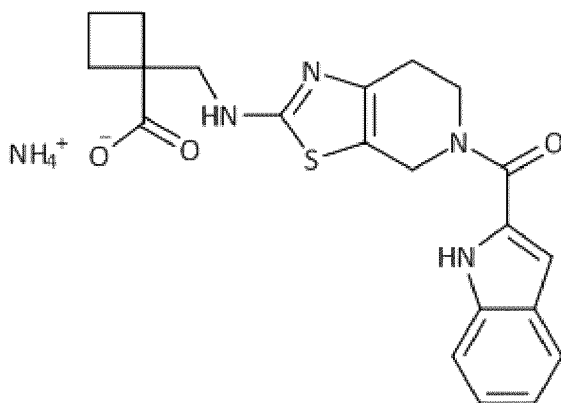
1-((5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)амино)метилциклобутан-1-ол

Rt (способ В) 2,69 мин, m/z 415 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,44 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,9, 4,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=10,2, 8,8 Гц, 1H), 6,97-6,93 (м, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,07-4,39 (м, 2H), 4,02-3,93 (м, 2H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,76-2,58 (м, 2H), 2,46-2,38 (м, 3H), 2,05-1,85 (м, 4H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,51-1,40 (м, 1H).

Пример 455

аммония 1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-карбоксилат

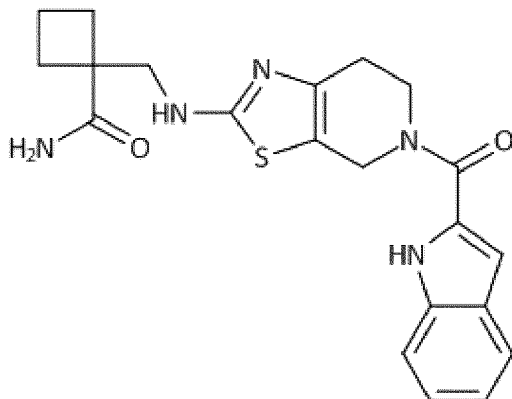


Rt (способ А) 2,49 мин, m/z 411 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 7,42 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 1H), 5,04-4,42 (м, 2H), 4,12-3,85 (м, 2H), 3,62-3,49 (м, 2H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,31-2,18 (м, 2H), 2,02-1,74 (м, 4H), один сигнал (4H) совпадает с сигналом воды.

Пример 456

1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-[1,3]тиазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]амино} метил)циклобутан-1-карбоксамид



Rt (способ А) 2,88 мин, m/z 410 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=5,3 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,05 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,91-6,84 (м, 2H), 4,98-4,44 (м, 2H), 4,11-3,89 (м, 2H), 3,56 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 2H), 1,99-1,64 (м, 4H).

Выбранные соединения согласно настоящему изобретению оценивали в методах анализа сборки капсида и репликации HBV, описанных ниже, и репрезентативная группа указанных активных соединений представлена в Таблице 1.

Биохимический метод анализа сборки капсида

Скрининг активности эффектора сборки проводили в соответствии с основанным на тушении флуоресценции методом анализа, опубликованном Zlotnick et al. (2007). Усеченный по С-концу капсидный белок, содержащий 149 аминокислот N-концевого домена сборки, сливали с уникальным остатком цистеина в положении 150 и экспрессировали в *E. coli* с использованием экспрессионной системы pET (Merck Chemicals,

Darmstadt). Очистку димерного капсидного белка осуществляли с использованием последовательности стадий эксклюзионной хроматографии. Вкратце, клеточную массу из 1 л культуры BL21 (DE3) Rosetta2, экспрессирующей кодирующую последовательность капсидного белка, клонированную NdeI/XhoI в экспрессионную плазмиду pET21b, обрабатывали в течение 1 ч на льду нативным литическим буфером (Qproteome Bacterial Protein Prep Kit; Qiagen, Hilden). После стадии центрифугирования, супернатант осаждали в течение 2 ч перемешивания на льду с 0,23 г/мл твердого сульфата аммония. После дополнительного центрифугирования, полученную массу повторно растворяли в буфере А (100 mM Tris, pH 7,5; 100 mM NaCl; 2 mM DTT), а затем наносили на колонку CaptoCore 700 (GE HealthCare, Frankfurt), уравновешенную буфером А. Элюат колонки, содержащий собранный капсид HBV, подвергали диализу с буфером N (50 mM NaHCO₃ pH 9,6; 5 mM DTT), после чего добавляли мочевины до конечной концентрации 3 М для диссоциации капсида на капсидные димеры в течение 1,5 ч на льду. Затем, раствор белка наносили на 1 л колонку Sephacryl S300. После элюирования буфером N, содержащие капсидный димер фракции идентифицировали методом SDS-PAGE, а затем объединяли и подвергали диализу с 50 mM HEPES pH 7,5; 5 mM DTT. Для улучшения активности сборки очищенных капсидных димеров осуществляли второй цикл сборки и разборки, начинающийся с добавления 5 М NaCl и включающий в себя описанные выше стадии эксклюзионной хроматографии. После последней стадии хроматографии, содержащие капсидный димер фракции объединяли и хранили в аликвотах в концентрациях от 1,5 до 2,0 мг/мл при температуре -80°C.

Непосредственно перед мечением капсидный белок восстанавливали путем добавления свежеприготовленного DTT в конечной концентрации 20 mM. После 40 минут инкубирования на льду, буфер для хранения и DTT удаляли с использованием колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Frankfurt) и 50 mM HEPES, pH 7,5. Для мечения, 1,6 мг/мл капсидного белка инкубировали при 4°C в темноте в течение ночи с BODIPY-FL малеимидом (Invitrogen, Karlsruhe) в конечной концентрации 1 mM. После мечения, несвязанный краситель удаляли путем дополнительной стадии обессоливания с использованием колонки Sephadex G-25. Меченые капсидные димеры хранили в аликвотах при температуре 4°C. В димерном состоянии флуоресцентный сигнал меченого капсидного белка является высоким и тушится в процессе сборки капсидных димеров в высокомолекулярные капсидные структуры. Скрининговый метод анализа проводили в черных 384-луночных микротитрационных планшетах в суммарном аналитическом объеме 10 мкл с использованием 50 mM HEPES (pH 7,5) и от 1,0 до 2,0 мкМ меченого капсидного белка. Каждое подвергаемое скринингу соединение добавляли в 8 различных концентрациях, с использованием полулогарифмического серийного разбавления до конечной концентраций, равных 100 мкМ, 31,6 мкМ или 10 мкМ. В любом случае, концентрация DMSO во всем микротитрационном планшете составляла 0,5%. Реакция сборки инициировали путем введения NaCl в конечной концентрации 300 мкМ, которая индуцирует процесс сборки до значения тушения сигнала, равного приблизительно 25% от

максимального. Через 6 минут после начала реакции, измеряли сигнал флуоресценции с использованием планшет-ридера Clariostar (BMG Labtech, Ortenberg) с возбуждением при 477 нм и испусканием при 525 нм. В качестве 100% и 0% контроля сборки использовали HEPES буфер, содержащий 2,5 М и 0 М NaCl. Эксперименты проводили трижды в трех повторях. Значения EC₅₀ рассчитывали посредством нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA).

Определение ДНК HBV в супернатантах клеток HepAD38

Активность в отношении HBV анализировали в стабильно трансфицированной линии клеток HepAD38, которая была описана как секретирующая большие количества вирионных частиц HBV (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки HepAD38 культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности в 200 мкл поддерживающей среды, которая представляла собой модифицированную по Дульбекко среду Игла/питательную смесь F-12 (Gibco, Karlsruhe), 10% фетальную бычью сыворотку (PAN Biotech Aidenbach), с добавлением 50 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Karlsruhe), 2 мМ L-глутамин (PAN Biotech, Aidenbach), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Darmstadt) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересеивали один раз в неделю в соотношении 1:5, но обычно не пересеивали более 10 раз. Для анализа, 60000 клеток высевали в поддерживающую среду без тетрациклина в каждой лунке 96-луночного планшета и обрабатывали серийными полулогарифмическими разбавлениями тестируемого соединения. Для минимизации краевых эффектов, внешние 36 лунок планшета не использовали, но заполняли их аналитической средой. На каждом аналитическом планшете выделяли шесть лунок для вирусного контроля (необработанные клетки HepAD38) и шесть лунок для клеточного контроля (клетки HepAD38, обработанные 0,3 мкг/мл тетрациклина), соответственно. Кроме того, в каждом эксперименте приготавливали один планшетный набор со стандартными ингибиторами, такими как BAY 41-4109, энтекавир и ламивудин, вместо скрининговых соединений. В общем, эксперименты осуществляли трижды в трех повторях. На 6 сутки, ДНК HBV из 100 мкл фильтрованного супернатанта культуры клеток (AcroPrep Advance 96 Filter Plate, 0,45 мкм Supor membran, PALL GmbH, Dreieich) автоматически очищали на системе MagNA Pure LC с использованием набора для малых объемов MagNA Pure 96 DNA и Viral NA (Roche Diagnostics, Mannheim) в соответствии с инструкциями производителя. Значения EC₅₀ рассчитывали из относительного числа копий ДНК HBV. Вкратце, 5 мкл из 100 мкл элюата, содержащего ДНК HBV, проводили PCR с набором PCR LC480 Probes Master Kit (Roche) вместе с 1 мкМ антисмысловым праймером tgcagaggtgaagcgaagtgcaca, 0,5 мкМ смысловым праймером gacgtcctttgtttacgtcccgtc, 0,3 мкМ гибридизационным зондом acggggcgacactctctttacgcgg-FL и LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-PH (TIB Mol Biol, Berlin) до конечного объема в 12,5 мкл. ПЦР проводили на системе для работы в реальном времени Light Cycler 480 (Roche Diagnostics, Mannheim) с использованием следующего протокола: преинкубирование в течение 1 мин при 95°C, амплификация: 40 циклов × (10 с при 95°C, 50 с при 60°C, 1 с при 70°C), охлаждение в течение 10 с при 40°C. Вирусную нагрузку

оценивали количественно в сравнении с известными стандартами с использованием HBV плазмидной ДНК pCH-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программного обеспечения LightCycler 480 SW, версия 1.5 (Roche Diagnostics, Mannheim), и рассчитывали значения EC_{50} с использованием нелинейной регрессии на GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Метод анализа жизнеспособности клеток

Используя метод анализа жизнеспособности с Alamar Blue, оценивали цитотоксичность в клетках HepAD38 в присутствии 0,3 мкг/мл тетрациклина, который блокирует экспрессию генома HBV. Условия метода анализа и план разметки планшета были аналогичны таковым для метода анализа активности в отношении HBV, но с использованием других контролей. На каждом аналитическом планшете шесть лунок с необработанными клетками HepAD38 использовали в качестве контроля с 100% жизнеспособностью, а шесть лунок, заполненных только аналитической средой, использовали в качестве контроля с 0% жизнеспособностью. Кроме того, в качестве положительного контроля в каждом эксперименте использовали геометрическую прогрессию концентраций циклогексимида, начиная с конечной аналитической концентрации, равной 60 мкМ. После инкубационного периода в течение шести суток, в каждую лунку аналитического планшета добавляли реагент для оценки жизнеспособности клеток Alamar Blue Presto (ThermoFisher, Dreieich) в разведении 1/11. После инкубации в течение 30-45 минут при 37°C, с использованием планшет-ридера Tecan Spectrafluor Plus с фильтром возбуждения в 550 нм и фильтром испускания в 595 нм, соответственно, считывали сигнал флуоресценции, который пропорционален числу живых клеток. Данные нормировали в процентах относительно контролей без обработки (100% жизнеспособность) и с аналитической средой (0% жизнеспособность), после чего рассчитывали значения CC_{50} с использованием нелинейной регрессии и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Средние значения EC_{50} и CC_{50} использовали для расчета индекса селективности ($SI=CC_{50}/EC_{50}$) для каждого тестируемого соединения.

Модели эффективности *in vivo*

Исследование HBV и доклиническое тестирование противовирусных средств ограничены узким тропизмом вируса к видам и тканям, малым количеством доступных инфекционных моделей и ограничениями, налагаемыми использованием шимпанзе, единственных животных, полностью чувствительных к HBV-инфекции. Альтернативные модели на животных основаны на использовании родственных HBV гепаднавирусов, и различные противовирусные соединения были протестированы на сурках, инфицированных вирусом гепатита сурков (WHV), или на утках, инфицированных вирусом гепатита В уток (DHBV), или на тупайях, инфицированных HBV шерстистых обезьян (WM-HBV) (обзор в Dandri et al., 2017, Best Pract Res Clin Gastroenterol 31, 273-279). Однако, использование сурrogатных вирусов имеет некоторые ограничения. Например, гомология последовательностей между DHBV и HBV с наиболее дальним родством составляет лишь приблизительно 40%, и поэтому модификаторы сборки капсидного белка семейства НАР

оказались неактивны в отношении DHBV и WHV, но эффективно супрессировали HBV (Campagna et al., 2013, J. Virol. 87, 6931-6942). Мыши не чувствительны к HBV, и основные усилия сфокусированы на разработке мышинных моделей репликации и инфекции HBV, таких как создание трансгенных по HBV человека мышей (HBV tg мыши), гидродинамическая инъекция (HDI) геномов HBV мышам, или создание мышей с гуманизированной печенью и/или гуманизированной иммунной системой, и внутривенное введение вирусных векторов на основе аденовирусов, содержащих геномы HBV (Ad-HBV), или аденоассоциированного вируса (AAV-HBV) иммунокомпетентным мышам (обзор в Dandri et al., 2017, Best Pract Res Clin Gastroenterol 31, 273-279). С использованием мышей, трансгенных по полноразмерному геному HBV, могла бы быть продемонстрирована способность гепатоцитов мышей продуцировать инфекционные вирионы HBV (Guidotti et al., 1995, J. Virol., 69: 6158-6169). Поскольку трансгенные мыши иммунологически толерантны к вирусным белкам, и у продуцирующих HBV мышей повреждение печени не наблюдалось, в данных исследованиях было продемонстрировано, что собственно HBV не является цитопатическим. Трансгенных по HBV мышей использовали для тестирования эффективности некоторых средств против HBV, таких как ингибиторы полимеразы и модификаторы сборки капсидного белка (Weber et al., 2002, Antiviral Research 54 69-78; Julander et al., 2003, Antivir. Res., 59: 155-161), доказывая тем самым, что трансгенные по HBV мыши хорошо подходят для многих типов доклинического противовирусного тестирования *in vivo*.

Как описано в документе Paulsen et al., 2015, PLOSone, 10: e0144383, трансгенные по HBV мыши (Tg [HBV1.3 fsX-3'5']) с мутацией со сдвигом рамки считывания (GC) в положении 2916/2917 могут быть использованы для демонстрации противовирусной активности модификаторов сборки капсидного белка *in vivo*. Вкратце, перед проведением экспериментов трансгенных по HBV мышей проверяли на HBV-специфичную ДНК в сыворотке методом qPCR (смотри раздел «Определение ДНК HBV в супернатантах клеток HepAD38»). Каждая экспериментальная группа состояла из пяти самцов и пяти самок приблизительно в возрасте 10 недель с титром вирионов свыше 3×10^6 на мл сыворотки. Соединения приготавливали в виде суспензии в подходящей основе, такой как 2% DMSO/98% тилозы (0,5% метилцеллюлозы/99,5% PBS) или 50% PEG400, и вводили животным перорально от одного до трех раз в сутки в течение 10 суток. Основа служила в качестве отрицательного контроля, тогда как положительным контролем являлся 1 мкг/кг энтекавира в подходящей основе. Кровь получали посредством ретробульбарного забора образца с использованием испарителя изофлурана. Для забора конечной пункции сердца, спустя 6 часов после последней обработки крови и органов, мышей анестезировали изофлураном, а затем умерщвляли посредством воздействия CO₂. Ретробульбарные (100-150 мкл) образцы крови и образцы крови в результате пункции сердца (400-500 мкл) собирали в Microvette 300 LH или Microvette 500 LH, соответственно, а затем отделяли плазму путем центрифугирования (10 мин, 2000 об./мин., 4°C). Ткань печени извлекали и быстро замораживали в жидком N₂. Все образцы хранили при температуре -80°C до

последующего использования. Вирусную ДНК экстрагировали из 50 мкл плазмы или 25 мг ткани печени и элюировали 50 мкл АЕ буфера (плазма) с использованием набора DNeasy 96 Blood & Tissue (Qiagen, Hilden) или 320 мкл АЕ буфера (ткань печени) с использованием набора DNeasy Tissue (Qiagen, Hilden) в соответствии с инструкциями производителей. Для определения числа копий HBV, элюированную вирусную ДНК подвергали qPCR с использованием набора LightCycler 480 Probes Master PCR (Roche, Mannheim) в соответствии с инструкциями производителей. Используемые HBV-специфические праймеры включали в себя прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA CGG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и меченый FAM зонд FAM-CCA TCA TCC TGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один пример реакционной смеси для PCR с общим объемом 20 мкл содержал 5 мкл элюата ДНК и 15 мкл мастер-микса (содержащего 0,3 мкМ прямого праймера, 0,3 мкМ обратного праймера, 0,15 мкМ меченого FAM зонда). qPCR проводили на Roche LightCycler 1480 с использованием следующего протокола: преинкубация в течение 1 мин при 95°C, амплификация: (10 с при 95°C, 50 с при 60°C, 1 с при 70°C) × 45 циклов, охлаждение в течение 10 с при 40°C. Стандартные кривые получали, как описано выше. Все образцы тестировали в двух повторах. Предел обнаружения для метода анализа составлял ~50 копий ДНК HBV (с использованием стандартов с числом копий $250-2,5 \times 10^7$). Результаты выражены в виде копий ДНК HBV на 10 мкл плазмы или копий ДНК HBV на 100 нг общей ДНК печени (нормированных к отрицательному контролю).

Во множестве исследований было показано, что для доказательства противовирусной активности новых химических соединений *in vivo* подходящей моделью являются не только трансгенные мыши, и для характеристики лекарств, нацеленных на HBV, также часто применяют гидродинамическую инъекцию геномов HBV мышам, а также иммунодефицитных химерных мышей с печенью человека, инфицированных сывороткой HBV-положительного пациента (Li et al., 2016, Hepat. Mon. 16: e34420; Qiu et al., 2016, J. Med. Chem. 59: 7651-7666; Lutgehetmann et al., 2011, Gastroenterology, 140: 2074-2083). Кроме того, хроническая HBV-инфекция также была успешно адаптирована для иммунокомпетентных мышей путем прививки низкими дозами аденовирусных (Huang et al., 2012, Gastroenterology 142: 1447-1450) или аденоассоциированных вирусных (AAV) векторов, содержащих геном HBV (Dion et al., 2013, J Virol. 87: 5554-5563). Эти модели также могут быть использованы для демонстрации противовирусной активности новых средств против HBV *in vivo*.

Таблица 1: Биохимическая антивирусная активность

В таблице 1, «+++» представляет собой $EC_{50} < 1$ мкМ; «++» представляет собой 1 мкМ $< EC_{50} < 10$ мкМ; «+» представляет собой $EC_{50} < 100$ мкМ (тест клеточной активности), NT=неактивный/нет данных

В таблице 1, «А» представляет собой $IC_{50} < 5$ мкМ; «В» представляет собой 5 мкМ $< IC_{50} < 10$ мкМ; «С» представляет собой $IC_{50} < 100$ мкМ (активность в тесте сборки), NT=неактивный/нет данных

Пример	CC ₅₀ (мкМ)	Клеточная активность	Активность в тесте сборки
Пример 1	>100	++	С
Пример 2	>32	+++	А
Пример 3	>100	+++	А
Пример 4	>100	+++	А
Пример 5	>32	+++	В
Пример 6	>32	+++	С
Пример 7	92, 0	+++	А
Пример 8	>100	+++	А
Пример 9	>100	++	В
Пример 10	>100	++	С
Пример 11	NT	NT	NT
Пример 12	68, 0	+++	А
Пример 13	>10	++	В
Пример 14	>10	++	С
Пример 15	>10	++	В
Пример 16	NT	NT	NT
Пример 17	>10	++	С
Пример 18	>10	++	С
Пример 19	>10	+++	А
Пример 20	>32	+++	А
Пример 21		Пример не был включен	
Пример 22	>100	+++	С
Пример 23	>32	++	В
Пример 24	>100	++	С
Пример 25	>100	+	С
Пример 26	66, 0	+++	В
Пример 27	>32	+++	А
Пример 28	>100	+++	А
Пример 29		Пример не был включен	

Пример 30		Пример не был включен	
Пример 31	>32	++	В
Пример 32	>100	+	С
Пример 33	>32	+++	А
Пример 34	>32	+++	А
Пример 35	>32	+++	В
Пример 36	>100	++	В
Пример 37	>32	+++	С
Пример 38	92, 0	+++	А
Пример 39	>100	+++	А
Пример 40	>32	++	В
Пример 41	>32	++	С
Пример 42	>32	+++	А
Пример 43	>100	+++	А
Пример 44	>100	+++	А
Пример 45	>100	+++	А
Пример 46	99, 0	+++	А
Пример 47	>100	+++	А
Пример 48	>100	+++	А
Пример 49	>100	+++	А
Пример 50		Пример не был включен	
Пример 51		Пример не был включен	
Пример 52		Пример не был включен	
Пример 53		Пример не был включен	
Пример 54		Пример не был включен	
Пример 55		Пример не был включен	
Пример 56		Пример не был включен	
Пример 57		Пример не был включен	
Пример 58	>32	++	В
Пример 59	>32	+++	А
Пример 60	60, 0	+++	А

Пример 61	>100	+++	В
Пример 62	>32	+++	В
Пример 63	>32	+++	А
Пример 64	86, 0	+++	А
Пример 65		Пример не был включен	
Пример 66	>100	+++	А
Пример 67	>100	+++	А
Пример 68	>100	+++	А
Пример 69	>100	+++	А
Пример 70	>100	+++	А
Пример 71	82, 0	+++	А
Пример 72	>100	+++	А
Пример 73	>100	+++	А
Пример 74	>32	++	С
Пример 75	10, 0	+++	А
Пример 76	>32	+++	А
Пример 77	>100	+++	А
Пример 78	>100	+++	А
Пример 79	>100	++	С
Пример 80	>100	+++	А
Пример 81	>100	+++	А
Пример 82	>100	++	В
Пример 83	>100	++	А
Пример 84	>100	+++	А
Пример 85	>100	+++	А
Пример 86	>100	+++	А
Пример 87	>100	+++	А
Пример 88	>100	++	С
Пример 89	>32	+++	А
Пример 90	>100	+++	А
Пример 91	>100	+++	А

Пример 92	>100	+++	A
Пример 93	>32	+	C
Пример 94	NT	NT	NT
Пример 95	>100	+++	A
Пример 96	95, 0	+++	A
Пример 97	100, 0	+++	A
Пример 98	78, 0	+	C
Пример 99	>100	+++	A
Пример 100	>32	++	C
Пример 101	>32	+++	A
Пример 102	>100	++	B
Пример 103	>32	+++	B
Пример 104	>32	++	B
Пример 105	>32	+++	A
Пример 106	98, 0	+++	A
Пример 107	>100	+++	A
Пример 108		Пример не был включен	
Пример 109	>100	+	C
Пример 110	>32	++	C
Пример 111	>100	+++	A
Пример 112	>32	+++	A
Пример 113	>32	+++	A
Пример 114	>32	+++	B
Пример 115	>32	+++	A
Пример 116	88, 0	+++	B
Пример 117	>32	++	C
Пример 118	>100	+++	C
Пример 119	70, 0	+++	A
Пример 120	86, 0	+++	A
Пример 121	57, 0	+++	A
Пример 122	62, 0	+++	A

Пример 123	>32	+++	В
Пример 124	>32	+++	А
Пример 125	>32	+++	А
Пример 126	>32	++	В
Пример 127	>100	+++	А
Пример 128	>100	+++	А
Пример 129	>100	+++	А
Пример 130	96, 0	++	С
Пример 131	>100	+++	А
Пример 132	>100	+++	А
Пример 133	>100	++	С
Пример 134	>100	+++	А
Пример 135	>100	++	В
Пример 136	>100	++	В
Пример 137	>100	+	С
Пример 138	>100	++	А
Пример 139	>100	+	С
Пример 140	>100	+++	А
Пример 141	>100	++	С
Пример 142	>100	+++	А
Пример 143	>100	+++	А
Пример 144	>32	+++	А
Пример 145	>100	+++	А
Пример 146	>100	+++	А
Пример 147	>100	+++	А
Пример 148	>100	++	А
Пример 149	>100	++	А
Пример 150	>100	+++	А
Пример 151	>100	++	С
Пример 152	>100	++	С
Пример 153	>100	+	С

Пример 154	>100	+++	A
Пример 155	82, 0	++	A
Пример 156	93, 0	+++	A
Пример 157	>100	+++	A
Пример 158	>100	++	C
Пример 159	>100	+++	A
Пример 160	>100	+++	A
Пример 161	>100	++	B
Пример 162	>100	+++	A
Пример 163	>100	+++	A
Пример 164	>100	+++	A
Пример 165	75, 0	++	A
Пример 166	99, 0	++	C
Пример 167	>100	+++	A
Пример 168	65, 0	+++	A
Пример 169	>100	+++	A
Пример 170	>100	+++	A
Пример 171	>100	+++	A
Пример 172	99, 0	+++	A
Пример 173	>100	++	A
Пример 174	65, 0	++	A
Пример 175	>100	+++	A
Пример 176	68, 0	++	B
Пример 177	>100	+	C
Пример 178	>100	+++	A
Пример 179	62, 76	++	B
Пример 180	>32	+++	A
Пример 181	>32	++	A
Пример 182	>100	++	C
Пример 183	>100	+	C
Пример 184	>100	+++	A

Пример 185	>96	+	C
Пример 186	67, 0	+	C
Пример 187	>100	+++	A
Пример 188	>100	++	B
Пример 189	>100	++	B
Пример 190	>100	+++	A
Пример 191	>89	+++	B
Пример 192	100, 0	+++	A
Пример 193	>99	+++	A
Пример 194	>100	+	C
Пример 195	99, 0	++	B
Пример 196	>100	++	A
Пример 197	>100	+++	A
Пример 199	85, 0	+++	A
Пример 198		Пример не был включен	
Пример 200	>100	++	A
Пример 201	>100	++	C
Пример 202	>100	++	B
Пример 203	>100	+	C
Пример 204	>32	++	C
Пример 205	>32	+++	B
Пример 206	>100	+++	A
Пример 207	>100	+	NT
Пример 208	>100	+++	A
Пример 209	>100	++	B
Пример 210	99, 0	+++	A
Пример 211	94, 0	+++	A
Пример 212		Пример не был включен	
Пример 213		Пример не был включен	
Пример 214		Пример не был включен	
Пример 215	NT	NT	NT

Пример 216	>10	+++	В
Пример 217	>10	+++	А
Пример 218	>10	+++	В
Пример 219	>10	+++	В
Пример 220	>10	++	С
Пример 221	>10	+++	А
Пример 222	>10	+++	А
Пример 223	>10	+++	А
Пример 224	>10	+++	А
Пример 225	>10	+++	А
Пример 226	>10	+++	А
Пример 227	>10	+++	С
Пример 228	NT	NT	NT
Пример 229	>32	+++	А
Пример 230	>32	+++	А
Пример 231	>10	+++	В
Пример 232	>32	+++	В
Пример 233	>32	++	С
Пример 234	>32	+++	А
Пример 235	>32	+++	А
Пример 236	85, 0	+++	А
Пример 237	>32	+++	А
Пример 238	>32	++	С
Пример 239	>32	+++	А
Пример 240		Пример не был включен	
Пример 241	>100	+++	А
Пример 242	>32	+++	В
Пример 243	NT	NT	NT
Пример 244	>10	+++	С
Пример 245	>100	+++	С
Пример 246	>10	+++	А

Пример 247	>100	+++	A
Пример 248	>10	+++	A
Пример 249	>32	+++	B
Пример 250	>32	+++	C
Пример 251	56, 0	+++	A
Пример 252	63, 0	+++	A
Пример 253	>32	+++	A
Пример 254	>32	+++	A
Пример 255	61, 0	+++	A
Пример 256	>32	+	NT
Пример 257	>32	+	NT
Пример 258	>100	++	C
Пример 259	NT	NT	NT
Пример 260	>32	++	A
Пример 261	>32	+++	C
Пример 262	>100	+++	C
Пример 263	>32	+++	B
Пример 264	>100	+++	B
Пример 265	>32	+++	C
Пример 266	>100	+++	A
Пример 267	>100	+++	B
Пример 268	>32	+++	B
Пример 269	>100	+++	A
Пример 270	70, 0	+++	A
Пример 271	>100	+++	A
Пример 272	>100	+++	A
Пример 273	>10	+++	B
Пример 274	>100	+++	A
Пример 275	>100	+++	B
Пример 276	NT	NT	NT
Пример 277	>100	+++	A

Пример 278	>100	++	C
Пример 279	NT	NT	NT
Пример 280	NT	NT	NT
Пример 281	NT	NT	NT
Пример 282	>10	+++	B
Пример 283	>10	+++	B
Пример 284	>10	+++	A
Пример 285	>10	+++	A
Пример 286	>10	+++	A
Пример 287	>10	+++	NT
Пример 288	>10	+++	B
Пример 289	10, 0	+	A
Пример 290	>10	+++	A
Пример 291	NT	NT	NT
Пример 292	NT	+++	A
Пример 293	>10	+++	A
Пример 294	NT	+++	A
Пример 295	NT	++	C
Пример 296		Пример не был включен	
Пример 297	>10	+++	A
Пример 298	>10	+++	A
Пример 299	>10	+++	A
Пример 300	>10	+++	A
Пример 301	>10	+++	A
Пример 302	>10	+++	A
Пример 303	>10	+++	A
Пример 304	>10	+++	NT
Пример 305	>10	+++	NT
Пример 306	>10	+++	NT
Пример 307	>10	+++	NT
Пример 308	>10	+++	NT

Пример 309		Пример не был включен	
Пример 310	>10	+++	В
Пример 311	>10	+++	А
Пример 312	>10	+++	А
Пример 313	>10	+++	А
Пример 314	>10	+++	А
Пример 315	>10	+++	В
Пример 316	>10	+++	А
Пример 317	>10	++	NT
Пример 318	>10	+++	А
Пример 319	>10	+++	А
Пример 320	>10	+++	В
Пример 321	>10	+++	А
Пример 322	>10	+++	А
Пример 323	NT	NT	NT
Пример 324	NT	NT	NT
Пример 325	>10	+++	А
Пример 326	>10	+++	А
Пример 327	>10	+++	А
Пример 328	>10	+++	А
Пример 329	>10	+++	А
Пример 330	>10	+++	В
Пример 331	>10	+++	В
Пример 332		Пример не был включен	
Пример 333	>10	+++	А
Пример 334	>10	+++	А
Пример 335	>10	+++	А
Пример 336	>10	+++	В
Пример 337	>10	+++	NT
Пример 338	>10	+++	А
Пример 339	>10	+++	В

Пример 340	>10	+++	A
Пример 341	>10	++	A
Пример 342	NT	NT	NT
Пример 343	>10	+++	NT
Пример 344	>10	+++	B
Пример 345	>10	++	NT
Пример 346	>10	+++	NT
Пример 347	>10	+++	NT
Пример 348	>10	+++	NT
Пример 349	>10	+++	NT
Пример 350	>10	+++	NT
Пример 351	>10	+++	NT
Пример 352		Пример не был включен	
Пример 353		Пример не был включен	
Пример 354	>10	+++	A
Пример 355	>10	+++	A
Пример 356	>10	+++	A
Пример 357	>10	+++	A
Пример 358	>10	+++	A
Пример 359	>10	+++	A
Пример 360	>10	+++	A
Пример 361	>10	+++	NT
Пример 362	>10	+++	A
Пример 363	>10	+++	A
Пример 364	>10	+++	A
Пример 365	>10	+++	A
Пример 366	>10	+++	C
Пример 367	>10	+++	C
Пример 368	>10	+++	NT
Пример 369	>10	+++	NT
Пример 370	>10	+++	A

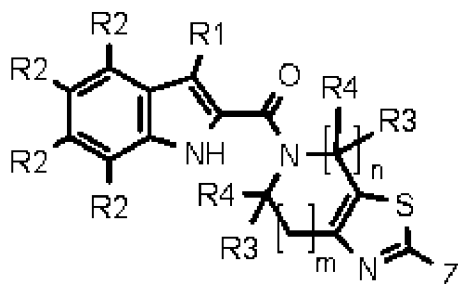
Пример 371	>10	+++	A
Пример 372	>10	++	A
Пример 373	>10	+++	NT
Пример 374	>10	+++	NT
Пример 375	>10	+++	A
Пример 376	>10	+++	NT
Пример 377	>10	+++	NT
Пример 378	>10	+++	NT
Пример 379	>10	+++	NT
Пример 380	>10	+++	NT
Пример 381	>10	+++	NT
Пример 382	>10	+++	NT
Пример 383	>10	++	NT
Пример 384	>10	+++	NT
Пример 385	>10	+++	NT
Пример 386	>10	++	NT
Пример 387	>10	+++	NT
Пример 388	>10	+++	NT
Пример 389	>10	++	A
Пример 390	>10	+	A
Пример 391	>10	+++	A
Пример 392	>10	+++	A
Пример 393	>10	++	B
Пример 394	>10	+++	A
Пример 395	>10	+++	A
Пример 396	>10	+++	A
Пример 397	>10	+++	A
Пример 398	>10	+++	NT
Пример 399	>10	++	A
Пример 400	>10	+++	A
Пример 401	>10	+++	A

Пример 402	>10	+++	A
Пример 403	>10	+++	A
Пример 404	>10	+++	A
Пример 405	>10	+++	A
Пример 406		Пример не был включен	
Пример 407	>10	+++	A
Пример 408	>10	+++	A
Пример 409	>10	+++	A
Пример 410	>10	+++	A
Пример 411	>10	+++	A
Пример 412	>10	+++	A
Пример 413	>10	+++	A
Пример 414	>10	+++	A
Пример 415		Пример не был включен	
Пример 416	>10	+++	B
Пример 417	>10	+++	A
Пример 418	>10	+++	B
Пример 419	>10	+++	B
Пример 420	NT	NT	NT
Пример 421	NT	NT	NT
Пример 422	NT	NT	NT
Пример 423	NT	NT	NT
Пример 424	NT	NT	NT
Пример 425	NT	NT	NT
Пример 426	NT	NT	NT
Пример 427		Пример не был включен	
Пример 428	>10	+++	A
Пример 429	>10	+++	A
Пример 430	>10	+++	A
Пример 431	>10	+++	NT
Пример 432	>10	+++	A

Пример 433	>10	+++	A
Пример 434	>10	+++	NT
Пример 435	>10	+++	NT
Пример 436	>10	+++	NT
Пример 437	>10	+++	NT
Пример 438		Пример не был включен	
Пример 439	NT	NT	NT
Пример 440	>10	+++	NT
Пример 441	NT	NT	NT
Пример 442	NT	NT	NT
Пример 443	NT	NT	NT
Пример 444	>10	+++	B
Пример 445	NT	NT	NT
Пример 446	NT	NT	NT
Пример 447	NT	NT	NT
Пример 448	NT	NT	NT
Пример 449	NT	NT	NT
Пример 450	NT	NT	NT
Пример 451	NT	NT	NT
Пример 452	NT	NT	NT
Пример 453	NT	NT	NT
Пример 454	NT	NT	NT
Пример 455	NT	NT	NT
Пример 456	NT	NT	NT

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



I

в которой

- Z представляет собой H, D, O(R5), CH₃, C≡N, Cl, C(=O)NH₂, N(R5)(R6), N(R5)C(=O)(R6), NHC(=O)N(R5)(R6), N(R5)SO₂(R6), NHC(=O)C(=O)O(R5), NHC(=O)C(=O)N(R5)(R6), NHC(=O)NHSO₂R5, CH₂-N(R5)(R6) или гетероарил

- R1 представляет собой H, D, F, Cl, Br или NH₂

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, C(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, Si(CH₃)₃, SMe, OH и OCH₃

- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H, метил-и этил

- R3 и R4 необязательно соединены с формированием C3-C5-циклоалкильного кольца

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, C≡N, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкиламино и C1-C6-алкенилокси

- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси

- n равен 1 или 2

- m равен 0 или 1

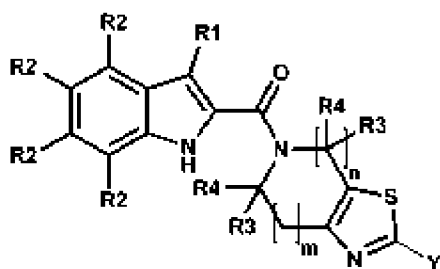
при условии, что

если Z представляет собой NHC(=O)N(R5)(R6) , то ни R5, ни R6 не представляет собой циклопентил или циклопропил, и

если Z представляет собой N(R5)C(=O)(R6) , и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата.

2. Соединение формулы I по п. 1, которое представляет собой соединение формулы II



II

в которой

- Y представляет собой $\text{N(R5)SO}_2(\text{R6})$, N(R5)(R6) или N(R5)C(=O)(R6)
- R1 представляет собой H
- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et и i-Pr
- для каждого положения независимо R3 и R4 выбирают из группы, включающей в себя H и метил
- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксильным эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси
- R5 и R6 необязательно соединены с формированием C4-C7-гетероциклического кольца, содержащего 1 или 2 атома азота или кислорода, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси
- n равен 1 или 2

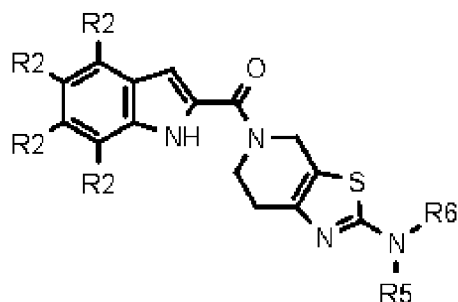
- m равен 0 или 1

при условии, что

если Y представляет собой $N(R5)C(=O)(R6)$, и R5 представляет собой H, то R6 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH_3 или тетрагидрофуранил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата.

3. Соединение формулы I по пп. 1 или 2, которое представляет собой соединение формулы III



III

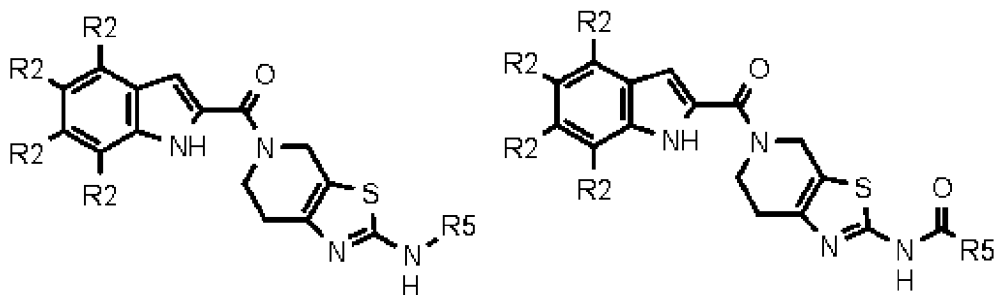
в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et и i-Pr

- R5 и R6 независимо выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO_2Me , карбокси, сложного карбоксилового эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, замещенного ацилом или сложным карбоксилловым эфиром, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкил или C1-C6-алкенилокси

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата.

4. Соединение формулы I по любому из пп. 1-3, которое представляет собой соединение формулы IVa или IVb



IVa IVb

в которой

- для каждого положения независимо R2 выбирают из группы, включающей в себя H, CH₂F, CF₂H, CF₃, C(F)CH₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃ и Et

- R5 выбирают из группы, включающей в себя H, D, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами, каждую из которых необязательно выбирают из OH, галогена, ацила, SO₂Me, карбокси, сложного карбоксильного эфира, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C1-C6-алкенилокси, предпочтительно C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C4-C7-гетероциклоалкил и C2-C6-гидроксиалкил, необязательно замещенный OH, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом

при условии, что

если упомянутое соединение представляет собой соединение формулы IVb, то R5 не представляет собой незамещенный циклопропил, незамещенный циклобутил, CH₃ или тетрагидрофуранил,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы IVa или IVb или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата.

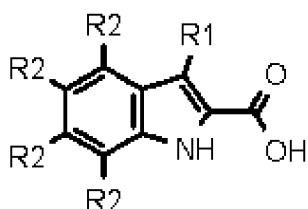
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата, для применения при профилактике или лечении HBV-инфекции у субъекта.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

7. Способ лечения HBV-инфекции у нуждающегося в этом индивидуума,

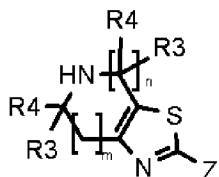
включающий в себя введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства упомянутого соединения или его фармацевтически приемлемой соли или их сольвата или гидрата.

8. Способ получения соединения формулы I по п. 1 путем осуществления взаимодействия соединения формулы V



V

в которой значения R1 и R2 определены по п. 1, с соединением формулы VI



VI

в которой значения n, m, Z, R3 и R4 определены по п. 1.

По доверенности