

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191216 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.03

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.11.01

(54) НОВЫЕ 6,7-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[1,5-a]ПИРАЗИН-ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ,
АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

(31) 18000876.5

(32) 2018.11.02

(33) EP

(86) PCT/EP2019/079965

(87) WO 2020/089453 2020.05.07

(71) Заявитель:

АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к новым противовирусным средствам. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок или белки, кодируемые вирусом гепатита В (HBV), или влиять на функцию цикла репликации HBV, к композициям, содержащим такие соединения, способам ингибирования репликации вируса HBV, способам лечения или профилактики инфекции HBV, а также к способам и промежуточным соединениям для получения указанных соединений.

A1

202191216

202191216

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568435EA/23

НОВЫЕ 6,7-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРАЗИН-ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (HBV)

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение в целом относится к новым противовирусным средствам. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок (белки), кодируемый (кодируемые) вирусом гепатита В (HBV), или влиять на функционирование цикла репликации HBV, к композициям, содержащим такие соединения, способам ингибирования репликации вируса HBV, способам лечения или профилактики инфекции HBV, и к способам получения указанных соединений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хроническая инфекция HBV является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, и она затрагивает более 5% населения мира (более 350 миллионов человек во всем мире и 1,25 миллиона человек в США). Несмотря на доступность профилактической вакцины против HBV, хроническая инфекция HBV по-прежнему остается серьезной неудовлетворенной медицинской проблемой во всем мире из-за неоптимальных вариантов лечения и устойчивых темпов роста новых инфекций в большинстве частей развивающегося мира. Современные методы лечения не обеспечивают излечения, и они ограничены только двумя классами агентов (интерферон альфа и аналоги нуклеозидов/ингибиторы вирусной полимеразы); устойчивость к лекарствам, низкая эффективность и проблемы с переносимостью ограничивают их действие.

Низкие показатели излечения от HBV объясняются, по крайней мере частично тем фактом, что трудно достичь полного подавления продукции вируса с помощью одного противовирусного агента, а также наличием и сохранением ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре гепатоцитов инфицированного человека. Однако постоянное подавление ДНК HBV замедляет прогрессирование заболевания печени и помогает предотвратить гепатоцеллюлярную карциному (HCC).

Современные цели терапии для пациентов, инфицированных HBV, направлены на снижение уровня ДНК HBV в сыворотке до низких или необнаруживаемых уровней и, в конечном итоге, на снижение или предотвращение развития цирроза и HCC.

HBV представляет собой оболочечный, частично двухцепочечный ДНК (дцДНК) вирус семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный белок HBV (HBV-CP) играет важную роль в репликации HBV. Преобладающая биологическая функция HBV-CP заключается в том, чтобы действовать как структурный белок для инкапсидации прегеномной РНК и формирования незрелых капсидных частиц, которые спонтанно самоорганизуются в цитоплазме из множества копий димеров капсидного белка.

HBV-CP также регулирует синтез вирусной ДНК через дифференциальные состояния фосфорилирования его С-концевых сайтов фосфорилирования. Кроме того,

HBV-CP может способствовать ядерной транслокации ослабленного кольцевого генома вируса с помощью сигналов ядерной локализации, расположенных в богатом аргинином домене С-концевой области HBV-CP.

Как компонент вирусной ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) мини-хромосомы в ядре, HBV-CP может играть конструктивную и регуляторную роль в функционировании ковалентно замкнутой кольцевой ДНК мини-хромосомы. HBV-CP также взаимодействует с белком большой оболочки вируса в эндоплазматическом ретикулуме (ER) и запускает высвобождение интактных вирусных частиц из гепатоцитов.

Сообщалось о соединениях против HBV, связанных с HBV-CP. Например, производные фенилпропенамида, включая соединения, названные AT-61 и AT-130 (Feld J. et al. *Antiviral Res.* 2007, 76, 168), и класс тиазолидин-4-онов от Valeant (WO 2006/033995); и было показано, что они ингибируют упаковку прегеномной РНК (пгРНК).

F. Hoffmann-LA Roche AG представила ряд 3-замещенных тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразинов для лечения HBV (WO 2016/113273, WO 2017/198744, WO 2018/011162, WO 2018/011160, WO 2018/011163).

Гетероарилдигидропиримидины (НАР) были обнаружены при скрининге с использованием культуры ткани (Weber et al., *Antiviral Res.* 2002, 54, 69). Эти аналоги НАР действуют как синтетические аллостерические активаторы, и они способны вызывать aberrантное образование капсида, которое приводит к деградации HBV-CP (WO 99/54326, WO 00/58302, WO 01/45712, WO 01/6840). Также описаны другие аналоги НАР (*J. Med. Chem.* 2016, 59 (16), 7651-7666).

Подкласс НАР от F. Hoffman-La Roche также проявляет активность против HBV (WO 2014/184328, WO 2015/132276 и WO 2016/146598). Аналогичный подкласс от Sunshine Lake Pharma также проявляет активность против HBV (WO 2015/144093). Также было показано, что другие НАР обладают активностью против HBV (WO 2013/102655, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25 (3) pp. 1042-1056), и аналогичный подкласс от Enanta Therapeutics показал аналогичную активность (WO 2017/011552). Другой подкласс от Medshine Discovery показал аналогичную активность (WO 2017/076286). Другой подкласс (Janssen Pharma) также показал аналогичную активность (WO 2013/102655).

Подкласс пиридазонов и триазинонов (от F. Hoffman-La Roche) также проявляет активность против HBV (WO 2016/023877), как и подкласс тетрагидропиридопиридинов (WO 2016/177655). Подкласс трициклических производных 4-пиридон-3-карбоновой кислоты от Roche также показывает подобную активность против HBV (WO 2017/013046).

Подкласс сульфамойлариамидов от Novira Therapeutics (теперь часть Johnson & Johnson Inc.) также проявляет активность против HBV (WO 2013/006394, WO 2013/096744, WO 2014/165128, WO 2014/184365, WO 2015/109130, WO 2016/08169990, WO 2020/109663, WO 2016/109684, WO 2016/109689, WO 2017/059059). Аналогичный подкласс тиоэфир-ариамидов (также от Novira Therapeutics) проявляет активность против HBV (WO 2016/089990). Кроме того, подкласс арилазепанов (также от Novira Therapeutics)

проявляет активность против HBV (WO 2015/073774). Аналогичный подкласс ариламидов от Enanta Therapeutics проявляет активность против HBV (WO 2017/015451).

Также было показано, что сульфамойльные производные от Janssen Pharma обладают активностью против HBV (WO 2014/033167, WO 2014/033170, WO 2017001655, J. Med. Chem, 2018, 61 (14) 6247-6260).

Было показано, что подкласс глиоксамидзамещенных производных пирроламида от Janssen Pharma также обладает активностью против HBV (WO 2015/011281). Также был описан аналогичный класс глиоксамидзамещенных пирроламидов (от Gilead Sciences) (WO 2018/039531).

Подкласс сульфамойл- и оксалил-гетеробиарилов от Enanta Therapeutics также проявляет активность против HBV (WO 2016/161268, WO 2016/183266, WO 2017/015451, WO 2017/136403 и US 2017/0253609).

Подкласс анилин-пиримидинов от Assembly Biosciences также проявляет активность против HBV (WO 2015/057945, WO 2015/172128). Подкласс конденсированных трициклов от Assembly Biosciences (дибензотиазепиноны, дибензодиазепиноны, дибензооксазепиноны) проявляют активность против HBV (WO 2015/138895, WO 2017/048950).

Ряд циклических сульфамидов от Assembly Biosciences были описаны как модуляторы функционирования HBV-CP (WO 2018/160878).

Arbutus Biopharma представила ряд бензамидов для терапии HBV (WO 2018/052967, WO 2018/172852).

Также было показано, что малая молекула бис-ANS действует как молекулярный «клин», препятствуя нормальной геометрии капсидного белка, и она препятствует образованию капсида (Zlotnick A et al. J. Virol. 2002, 4848).

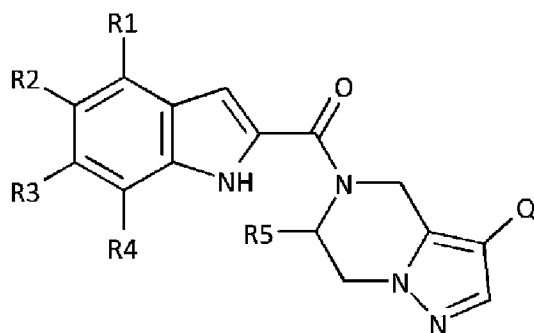
Проблемы, связанные с использованием противовирусных агентов прямого действия против HBV, могут состоять в токсичности, мутагенности, отсутствие селективности, плохой эффективности, плохой биодоступности, низкой растворимости и трудности синтеза. Таким образом, существует потребность в дополнительных ингибиторах для лечения, облегчения или профилактики инфекции HBV, которые могут преодолеть по меньшей мере один из этих недостатков или которые имеют дополнительные преимущества, такие как повышенная эффективность или увеличенное окно безопасности.

Введение таких терапевтических агентов пациенту, инфицированному HBV, либо в виде монотерапии, либо в сочетании с другими видами лечения HBV или в виде вспомогательного лечения, приведет к значительному снижению вирусной нагрузки, улучшению прогноза, снижению прогрессирования заболевания и/или повышению уровня сероконверсии.

Сущность изобретения

В настоящем документе предложены соединения, полезные для лечения или профилактики инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом, и промежуточные

соединения, используемые для их получения. Объектом изобретения является соединение формулы I:



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксииалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N и N(C1-C6-карбоксииалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксииалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-NH-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 аминогруппами,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7-колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, O-C1-C6-галогеналкила и C≡N.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором

- R¹, R², R³ и R⁴ для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R⁵ представляет собой H или метил,

- Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксииалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N и N(C1-C6-карбоксииалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксииалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-NH-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 аминогруппами,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, O-C1-C6-галогеналкила и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R¹, R², R³ и R⁴ для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R⁵ выбран из группы, включающей H и метил.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо

выбрана из OH, галогена, $C\equiv N$, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксиалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C $\equiv$ N и N(C1-C6-карбоксиалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксиалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, независимо друг от друга выбранными из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-NH-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C $\equiv$ N, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 аминогруппами.

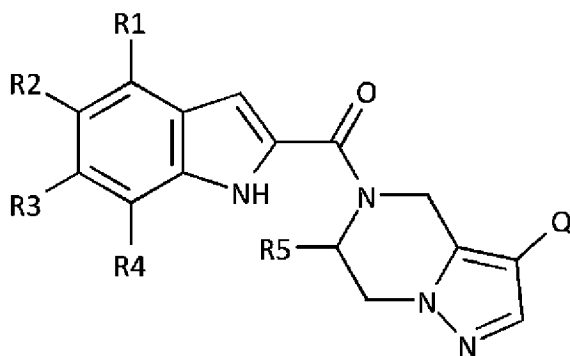
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R^a и R^b, необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, O-C1-C6-галогеналкила и C $\equiv$ N.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом

**I**

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксииалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксииалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N и N(C1-C6-карбоксииалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксииалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксииалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксииалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксиалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N и N(C1-C6-карбоксиалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксиалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкил, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксиалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N

и N(C1-C6-карбоксиалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксиалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, независимо друг от друга выбранными из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N.

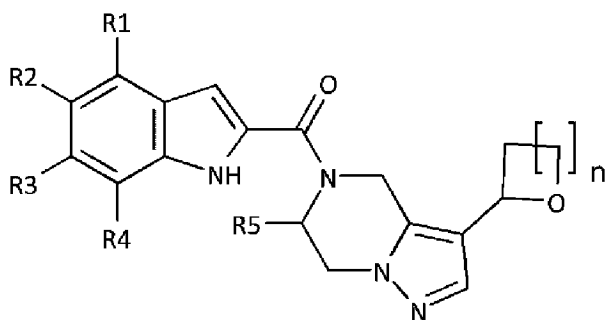
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N.

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

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

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



II

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,
- R5 выбран из H и метила,
- n равно 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы II, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы II, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

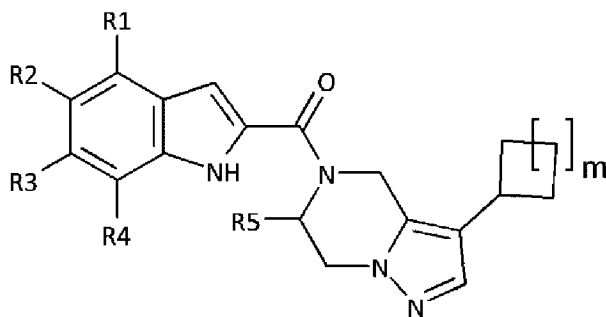
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы II, в которой n равно 1, 2 или 3.

Один 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 инфекции HBV у субъекта.

Один вариант осуществления 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 инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



III

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H, метила,

- m равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы III, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы III, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

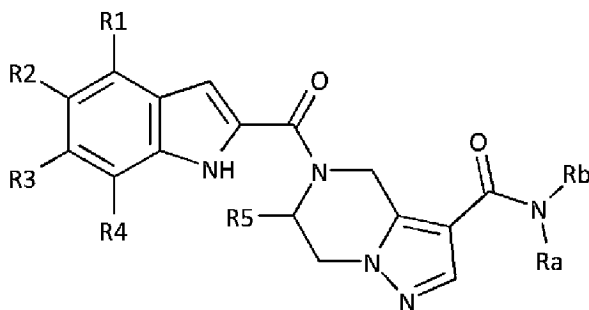
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы III, в которой m равно 0, 1, 2 или 3.

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

Один вариант осуществления 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 инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением.

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы IV или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



IV

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R⁵ выбран из H и метила,
- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N;
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы IV, в котором R₁, R₂, R₃ и R₄ для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы IV, в котором R₅ выбран из группы, включающей H и метил.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы IV, в котором R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, независимо друг от друга выбранными из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N.

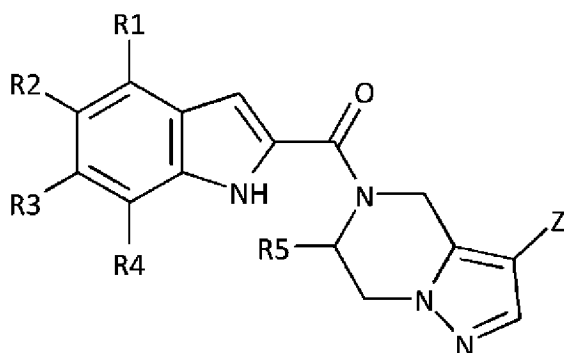
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы IV, в котором R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галоген и C≡N.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы IV или его фармацевтический приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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

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

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы V или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



V

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,
- R5 выбран из H и метила,
- Z выбран из C6-C12-арила и C1-C9-гетероарила, необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из -OH, галогена, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы V, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы V, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

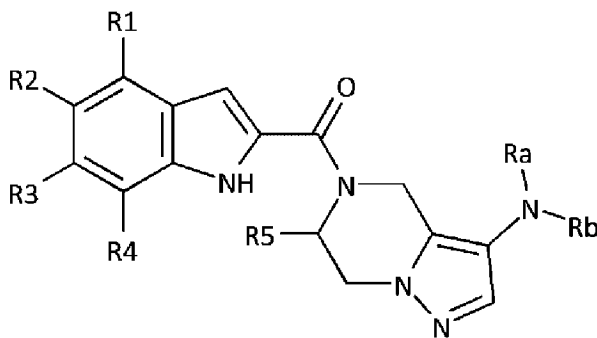
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы V, в котором Z выбран из C6-C12-арила и C1-C9-гетероарила, где арил и гетероарил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из -OH, галогена, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C≡N.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы V или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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

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

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



VI

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H и метила,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VI, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VI, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VI, в котором R^a и R^b выбраны из группы, включающей C1-C6-

алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, независимо друг от друга выбранными из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N.

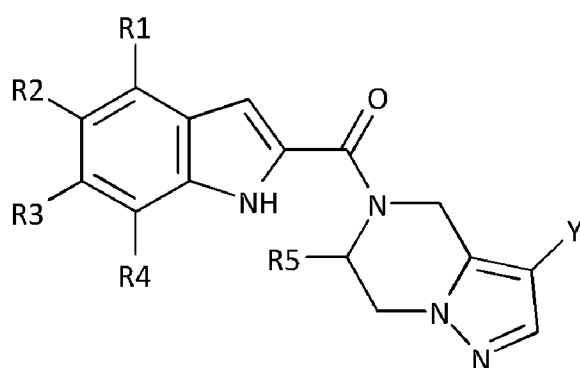
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VI, в котором R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галоген и C≡N.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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

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

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы VII или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



VII

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,
- R5 выбран из H и метила,

- Y представляет собой оксооксадиазабицикло[3.3.1]нонанил, замещенный C1-C6-карбоксиалкилом; или оксопирролидинил, где указанный оксопирролидинил необязательно замещен одним N(C1-C6-карбоксиалкил)(C1-C6-алкил), карбоксифенилом, карбоксипиридином, карбоксифениламином, галогенкарбоксифенилом или карбоксипирролидинилом, или замещен двумя карбоксипирролидинилом и C1-C6-алкилом.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VII, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VII, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

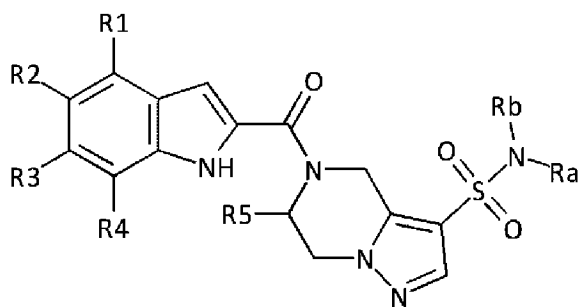
В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VII, в котором Y представляет собой оксооксадиазабицикло[3.3.1]нонанил, замещенный C1-C6-карбоксиалкилом; или оксопирролидинил, где указанный оксопирролидинил необязательно замещен одним N(C1-C6-карбоксиалкил)(C1-C6-алкил), карбоксифенилом, карбоксипиридином, карбоксифениламином, галокарбоксифенилом или карбоксипирролидинилом, или замещен двумя C1-C6-карбоксиалкилом и C1-C6-алкилом.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы VII или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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

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

Еще один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы VIII или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта, нуждающегося в этом



VIII

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H и метила,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VIII, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et и i-Pr, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VIII, в котором R5 выбран из группы, включающей H и метил.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VIII, в котором R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, независимо друг от друга выбранными из OH, галогена, C3-C7 гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N.

В одном варианте осуществления объектом настоящего изобретения является соединение формулы VIII, в котором R^a и R^b необязательно соединены с образованием

С3-С7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из ОН, галогена и $C\equiv N$.

Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы VIII или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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

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

В некоторых вариантах выполнения изобретения доза соединения по изобретению составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг. В некоторых вариантах выполнения доза соединения по изобретению, используемого в композициях, описанных здесь, составляет менее приблизительно 10000 мг, или менее приблизительно 8000 мг, или менее приблизительно 6000 мг, или менее приблизительно 5000 мг, или менее приблизительно 3000 мг, или менее приблизительно 2000 мг, или менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 50 мг. Аналогичным образом, в некоторых вариантах доза второго соединения (т.е. другого лекарственного средства для лечения HBV), как описано здесь, составляет менее приблизительно 1000 мг, или менее приблизительно 800 мг, или менее приблизительно 600 мг, или менее приблизительно 500 мг, или менее приблизительно 400 мг, или менее приблизительно 300 мг, или менее приблизительно 200 мг, или менее приблизительно 100 мг, или менее приблизительно 50 мг, или менее приблизительно 40 мг, или менее приблизительно 30 мг, или менее приблизительно 25 мг, или менее приблизительно 20 мг, или менее приблизительно 15 мг, или менее приблизительно 10 мг, или менее приблизительно 5 мг, или менее приблизительно 2 мг, или менее приблизительно 1 мг, или менее приблизительно 0,5 мг, и любые целые или дробные промежуточные значения. Все вышеупомянутые дозы относятся к суточным дозам для пациента.

В общем случае предполагается, что суточное противовирусное эффективное количество должно быть от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг, или от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг массы тела. Может быть целесообразно вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более субдоз с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные субдозы могут быть представлены в виде единичных дозированных лекарственных форм, содержащих, например, от приблизительно 1 до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 300 мг, или от приблизительно 1 до приблизительно 100 мг, или от приблизительно 2 до

приблизительно 50 мг активного ингредиента на единичную дозированную лекарственную форму.

Соединения по изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в виде солей, сольватов или гидратов. Следовательно, изобретение также включает соли, сольваты или гидраты и их соответствующие смеси.

Соединения по изобретению могут, в зависимости от их структуры, существовать в таутомерных или стереоизомерных формах (энантиомеры, диастереомеры). Таким образом, изобретение также включает таутомеры, энантиомеры или диастереомеры и их соответствующие смеси. Стереοизомерно однородные компоненты могут быть выделены известным способом из таких смесей энантиомеров и/или диастереомеров.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в котором они используются в данном описании и формуле изобретения, если не указано иное в отношении конкретных случаев индивидуально или в отношении части большей группы.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые здесь, обычно имеют значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Обычно используемая здесь номенклатура и лабораторные процедуры в отношении культуры клеток, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны, и они обычно используются в данной области.

Используемые здесь определения и термины, представленные в единственном числе, относятся к одному или более чем одному (то есть по меньшей мере к одному) объекту. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более чем один элемент. Кроме того, использование термина «включает», а также другие формы, такие как «включая», «включающий» и т.п., не является ограничивающим указанием.

Используемый здесь термин «модулятор сборки капсида» относится к соединению, которое нарушает, или ускоряет, или ингибирует, или препятствует, или задерживает, или уменьшает, или модифицирует нормальную сборку капсида (например, во время созревания) или нормальную разборку капсида (например, во время инфекционного процесса) или нарушает стабильность капсида, вызывая тем самым аберрантную морфологию капсида или аберрантное функционирование капсида. В одном варианте осуществления изобретения, модулятор сборки капсида ускоряет сборку или разборку капсида, вызывая тем самым аберрантную морфологию капсида. В другом варианте осуществления изобретения модулятор сборки капсида взаимодействует (например, связывается с активным сайтом, связывается с аллостерическим сайтом или модифицирует и/или препятствует процессу фолдинга и т.п.), с главным белком сборки капсида (HBV-CP), тем самым нарушая сборку или разборку капсида. В еще одном варианте осуществления изобретения модулятор сборки капсида вызывает нарушение структуры или функционирования HBV-CP (например, способность HBV-CP к сборке,

разборке, связывания с субстратом, складываться в подходящую конформацию или т.п., что снижает инфекционность вируса и/или является летальным для вируса).

Используемый здесь термин «лечение» или «лечить» определяется как применение или введение терапевтического агента, то есть соединения по изобретению (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим агентом/средством), пациенту, или применение или введение терапевтического агента в изолированную ткань или клеточную линию от пациента (например, для диагностики или применения *ex vivo*), у которого имеется инфекция HBV, симптом инфекции HBV или у которого имеется возможность развития инфекции HBV, с целью лечения, излечения, облегчения, ослабления, улучшения состояния или с целью повлиять на инфекцию HBV, симптомы инфекции HBV или возможность развития инфекции HBV. Такие методы лечения могут быть специально адаптированы или модифицированы на основе знаний в области фармакогеномики.

Используемый здесь термин «предотвращение» или «профилактика» означает отсутствие нарушения или развития заболевания, если оно еще не произошло, или отсутствие дальнейшего развития нарушения или заболевания, если уже имело место развитие нарушения или заболевания. Также считается, что можно предотвратить некоторые или все симптомы, связанные с нарушением или заболеванием.

Используемый здесь термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» относится к человеку или млекопитающему, не являющемуся человеком. Млекопитающие, не являющиеся человеком, включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, коровы, свиньи, кошки и млекопитающие, относящиеся к подсемейству мышинных. Предпочтительно пациентом, субъектом или индивидуумом является человек.

Используемые здесь термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения желаемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков симптомов или причин заболевания, или любым другим желательным изменением биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники с использованием обычного экспериментирования.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый» относится к такому материалу, как носитель или разбавитель, который не меняет биологической активности или свойств соединения, и который является относительно нетоксичным, т.е. такой материал может быть введен индивидууму, не вызывая нежелательных биологических явлений и не взаимодействуя с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения,

соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими методами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислот или оснований этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; как правило, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол, или ацетонитрил являются предпочтительными. Перечень подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences 17th ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 p.1418 и в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Используемый здесь термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, используемого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, пероральное, аэрозольное, ректальное, парентеральное, офтальмологическое, легочное и местное введение.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующий агент, суспендирующий агент, разбавитель, эксципиент, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке соединения, полезного в рамках изобретения, внутри пациента или к пациенту таким образом, чтобы оно могло выполнять предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносятся или транспортируются из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции, включая соединение, используемое в рамках изобретения, и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод, желатин, тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозитория; 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 агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает любые без исключения покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие абсорбцию, и т.п., которые совместимы с активностью соединения, используемого в рамках изобретения, и которые являются физиологически приемлемыми для пациента. Дополнительные активные соединения также могут быть включены в композиции. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, полезного в рамках изобретения. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые при осуществлении изобретения, известны в данной области и описаны, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985), которая включена в описание посредством ссылки.

Используемый здесь термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменена водородом в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

Используемый здесь термин «включающий/содержащий» также включает понятие «состоящий».

Используемый здесь термин «алкил» как таковой или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т.е. «C1-C6-алкил» означает алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Кроме того, термин «алкил» как таковой или как часть другого заместителя, также может означать углеводород с прямой цепью C1-C3, замещенный C3-C5-карбоциклическим кольцом. Примеры включают (циклопропил)метил, (циклобутил)метил и (циклопентил)метил. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два алкильных остатка, алкильные остатки могут быть одинаковыми или разными.

Используемый здесь термин «алкенил» означает одновалентную группу, полученную из углеводородного остатка, содержащего по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь с E или Z стереохимией. Двойная связь может являться или может не являться точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C2-C8-алкенил) включают, но без ограничения, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил. Во избежание сомнений, когда в группе

присутствуют два алкенильных остатка, алкильные остатки могут быть одинаковыми или разными.

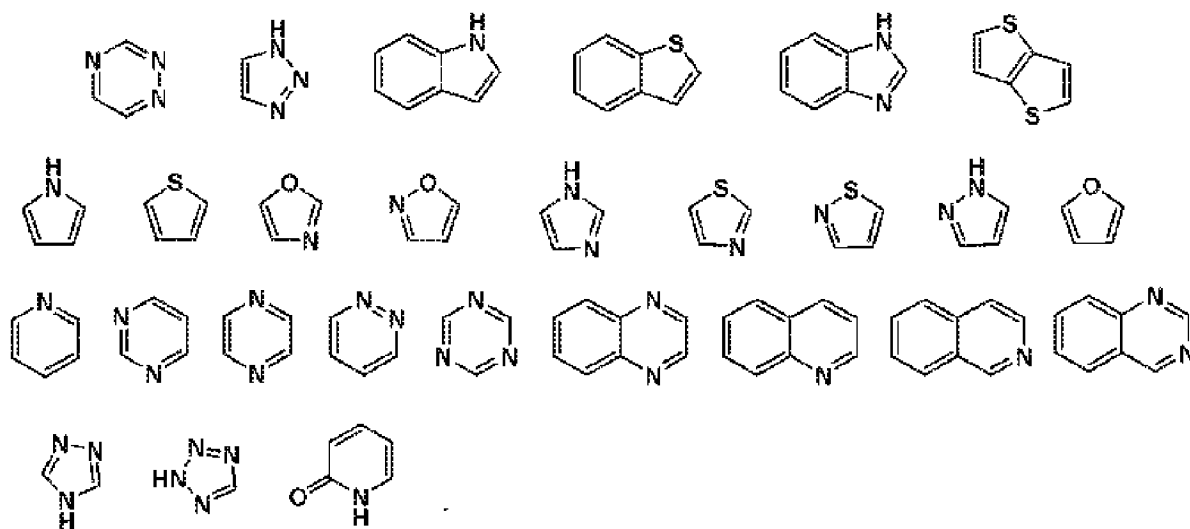
Как используется здесь, C2-C6-алкинильная группа или остаток представляет собой линейную или разветвленную алкинильную группу или остаток, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, например, C2-C4 алкинильная группа или остаток содержит от 2 до 4 атомов углерода. Типичные алкинильные группы включают $\text{-C}\equiv\text{CH}$ или $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C}$, а также 1- и 2-бутинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил и 5-гексинил. Во избежание сомнений, когда в группе присутствуют два алкинильных остатка, они могут быть одинаковыми или разными.

Как используется здесь, термин «галоген» или «гало» как таковой или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно - фтора или хлора. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два галогеновых остатка, они могут быть одинаковыми или разными.

Как используется здесь, группа C1-C6-алкокси или группа C2-C6-алкенилокси обычно представляет собой указанную C1-C6-алкильную (например, C1-C4 алкильную) группу или указанную C2-C6-алкенильную (например, C2-C4 алкенильную) группу, соответственно, которая присоединена к атому кислорода.

Используемый здесь термин «арил», используемый отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), где такие кольца могут быть соединены вместе в виде боковой цепи, образуя, например, бифенил, или могут быть конденсированными, образуя, например нафталин. Примеры арильных групп включают фенил, антрацил, и нафтил. Предпочтительными примерами являются фенил (например, C6-арил) и бифенил (например, C12-арил). В некоторых вариантах выполнения арильные группы содержат от шести до шестнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах выполнения изобретения арильные группы содержат от шести до двенадцати атомов углерода (например, C6-C12-арил). В некоторых вариантах осуществления изобретения арильные группы имеют шесть атомов углерода (например, C6-арил).

Используемые здесь термины «гетероарил» и «гетероароматический» относятся к гетероциклу, имеющему ароматический характер, содержащему одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца). Гетероарильные заместители могут быть определены числом атомов углерода, например, «C1-C9-гетероарил» показывает количество атомов углерода, содержащихся в гетероарильной группе, без учета количества гетероатомов. В частности, C1-C9-гетероарил может включать от одного до четырех дополнительных гетероатомов. Полициклический гетероарил может включать одно или несколько колец, которые являются частично насыщенными. Неограничивающие примеры гетероариллов включают:



Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиразинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил (включая, например, 3- и 5-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил. Неограничивающие примеры полициклических гетероциклов и гетероариллов включают 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, тиоксантенинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролидинил и хинолизинил.

Используемый здесь термин «галогеналкил» обычно представляет собой указанную алкильную, алкенильную, алкокси или алкенокси группу, где любой один или несколько атомов углерода замещены одним или несколькими указанными атомами галогена, как определено выше. Термин «галогеналкил» охватывает моногалогеналкил, дигалогеналкил и полигалогеналкильные радикалы. Термин «галогеналкил» включает, но без ограничений, фторметил, 1-фторэтил, дифторметил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, дифторметокси и трифторметокси.

Как используется здесь, C1-C6-гидроксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими гидроксильными группами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя гидроксильными группами. Предпочтительно, когда она замещена одной гидроксильной группой.

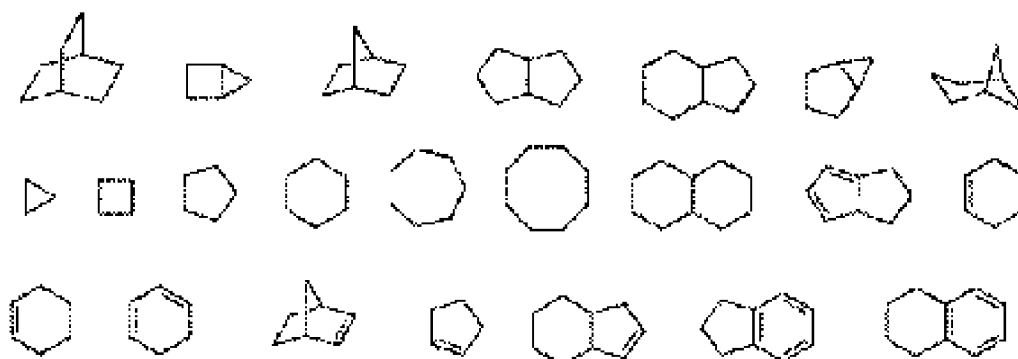
Как используется здесь, C1-C6-аминоалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими аминогруппами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя аминогруппами. Предпочтительно, когда она замещена одной аминогруппой.

Как используется здесь, C1-C4-карбоксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C4-алкильную группу, замещенную карбоксильной группой.

Как используется здесь, C1-C4-карбоксамидоалкильная группа представляет собой указанную C1-C4-алкильную группу, замещенную замещенной или незамещенной карбоксамидной группой.

Как используется здесь, C1-C4-ацилсульфонамидоалкильная группа представляет собой указанную C1-C4-алкильную группу, замещенную ацилсульфонамидной группой общей формулы $C(=O)NHSO_2CH_3$ или $C(=O)NHSO_2-c-Pr$.

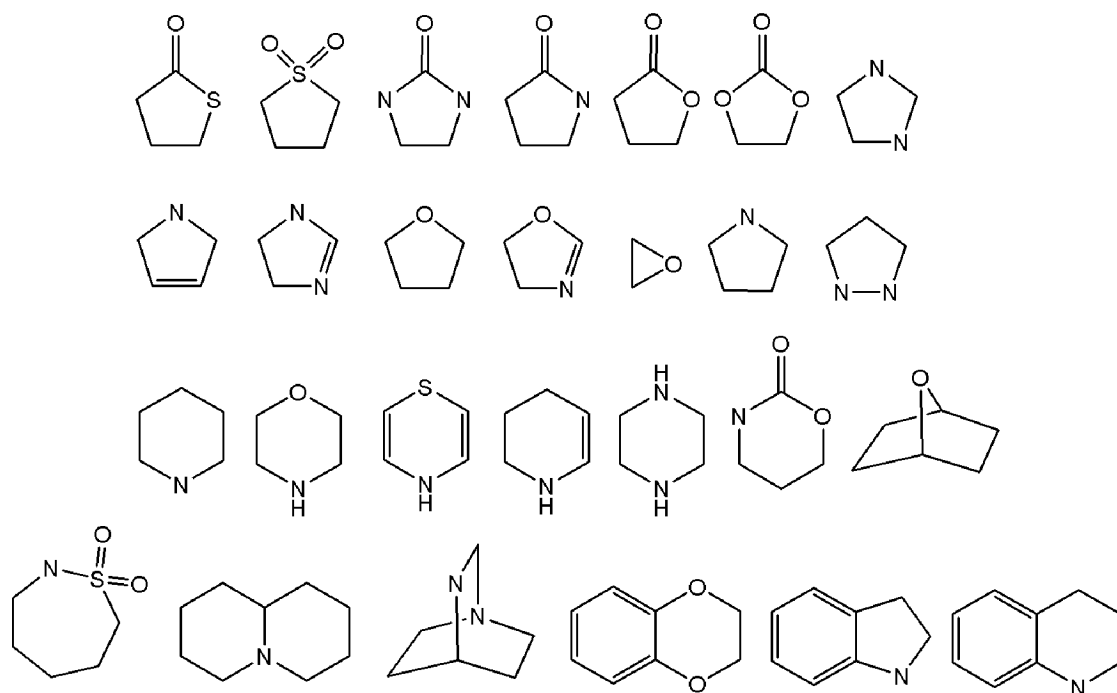
Как используется здесь, термин «циклоалкил» относится к моноциклической или полициклической неароматической группе, в которой каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. В одном варианте осуществления изобретения циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом варианте циклоалкильная группа конденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 атомов в кольце (C3-C10-циклоалкил), группы, содержащие от 3 до 8 атомов в кольце (C3-C8-циклоалкил), группы, содержащие от 3 до 7 атомов в кольце (C3-C7-циклоалкил) и группы, содержащие от 3 до 6 атомов в кольце (C3-C6-циклоалкил). Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, следующие остатки:



Моноциклические циклоалкилы включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дикалические циклоалкилы включают, но без ограничения, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантан и норборнен. Термин «циклоалкил» включает в себя «ненасыщенный неароматический карбоциклил» или «неароматический ненасыщенный карбоциклил», оба из которых относятся к неароматическому карбоциклу, как определено здесь, который содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь.

Используемый здесь термин «спироциклический» относится к любому соединению, содержащему два или более колец, в которых два кольца имеют один общий кольцевой атом углерода.

Как используется здесь, термины «гетероциклоалкил» и «гетероциклил» относятся к гетероалициклической группе, содержащей одно или несколько колец (обычно одно, два или три кольца), которая содержит от одного до четырех кольцевых гетероатомов, каждый из которых выбран из кислорода, серы и азота. В одном варианте каждая гетероциклильная группа имеет от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. В одном варианте каждая гетероциклильная группа имеет конденсированную бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. В одном варианте каждая гетероциклильная группа имеет мостиковую бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклильная группа имеет спиробициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, и при условии, что кольцо указанной группы не содержит двух смежных атома кислорода или серы. Гетероциклильные заместители могут быть альтернативно определены числом атомов углерода, например, C2-C8-гетероциклил указывает на число атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе, не включая гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклил будет включать дополнительно от одного до четырех гетероатомов. В другом варианте осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа сконденсирована с ароматическим кольцом. В другом варианте гетероциклоалкильная группа сконденсирована с гетероарильным кольцом. В одном варианте гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, по любому гетероатому или атому углерода, образуя стабильную структуру. Пример 3-членной гетероциклической группы включает, без ограничения, азиридин. Примеры 4-членных гетероциклоалкильных групп включают, но без ограничения, азетидин и бета-лактамы. Примеры 5-членных гетероциклических групп включают, без ограничения, пирролидин, оксазолидин и тиазолидиндион. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, пиперидин, морфолин, пиперазин, N-ацетилпиперазин и N-ацетилморфолин. Другими неограничивающими примерами гетероциклильных групп являются



Примеры гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиепан, пирролидин, пирролин, пиазолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиперидин, 1,4-дигидропиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксин, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид. Термины «С3-С7-гетероциклоалкил» включают, но без ограничения, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, 3-оксабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидропиран-3-ил, тетрагидропиран-2-ил и азетидин-3-ил.

Используемый здесь термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами и имеющими ароматический характер, т.е. имеющие $(4n+2)$ делокализованные π (пи) электроны, где n представляет собой целое число.

Используемый здесь термин «ацил», отдельно или в сочетании с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, связанную через карбонильную группу.

Используемые здесь термины «карбамоил» и «замещенный карбамоил», отдельно или в сочетании с другими терминами, означают, если не указано иное, карбонильную группу, связанную с аминогруппой, необязательно моно-или дизамещенной водородом, алкилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, арилом или гетероарилом. В некоторых вариантах заместители азота могут быть соединены, образуя гетероциклическое кольцо, как определено выше.

Используемый здесь термин «карбокси», как таковой или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, группу формулы $C(=O)OH$.

Используемый здесь термин «сложный эфир карбоновой кислоты» и «карбоксильный эфир» как таковой или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, группу формулы $C(=O)OX$, где X выбран из группы, состоящей из C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила и арила.

Используемый здесь термин «пролекарство» означает производное соединения формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, или формулы V, или формулы VI, или формулы VII или формулы VIII, которое вводят в указанной форме, и которое после введения метаболизируется в условиях *in vivo* в активный метаболит соответственно формулы I, или формулы II, или формулы III, или формулы IV, или формулы V, или формулы VI, или формулы VII, или формулы VIII.

Различные формы пролекарства известны в данной области техники. Примеры таких пролекарств представлены в: 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 расщепляемые сложные эфиры соединений формул I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII.

Расщепляемый в условиях *in vivo* сложный эфир соединения по изобретению, содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные карбоксильные эфиры включают C1-C6-алкиловые сложные эфиры, например метиловые или этиловые эфиры; C1-C6-алкоксиметиловые эфиры, например метоксиметиловый эфир; C1-C6-ацилоксиметиловые эфиры; фталидиловые эфиры; C3-C8-циклоалкоксикарбонилокси-C1-C6 алкиловые сложные эфиры, например 1-циклогексилкарбонилоксиэтил; 1-3-диоксолан-2-илметиловые эфиры, например 5-метил-1,3-диоксолан-2-илметил; C1-C6-алкоксикарбонилоксиэтиловые эфиры, например 1-метоксикарбонилоксиэтил; аминокарбонилметиловые эфиры и их моно- или ди-N-(C1-C6-алкил) варианты, например N, N-диметиламинокарбонилметиловые эфиры и N-этиламинокарбонилметиловые эфиры; и эфир может быть образован по любой карбоксигруппе соединений по изобретению.

Расщепляемый в условиях *in vivo* сложный эфир соединения по изобретению, содержащего гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной гидроксигруппы. Подходящие фармацевтически приемлемые

сложные гидрокси эфиры включают C1-C6-ациловые эфиры, например ацетиловые эфиры; и бензоиловые эфиры, в которых фенильная группа может быть замещена аминотетилем или N-замещенным моно-или ди-C1-C6-алкиламинотетилом, например 4-аминотетилбензоиловые эфиры и 4-N, N-диметиламинотетилбензоиловые эфиры.

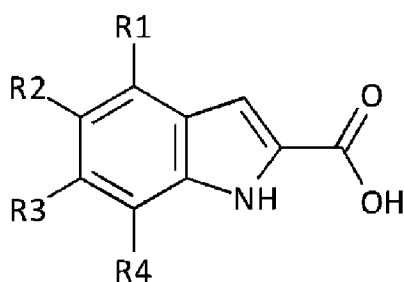
Предпочтительные пролекарства по настоящему изобретению включают ацетилоксипроизводные и карбонатные производные. Например, гидроксигруппа соединений формулы I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII может присутствовать в пролекарстве как $-O-COR^i$ или $-O-C(O)OR^i$, где R^i представляет собой незамещенный или замещенный C1-C4-алкил. Заместители в алкильных группах являются такими, как определено ранее. Предпочтительно алкильные группы в R^i являются незамещенными, и предпочтительными являются метил, этил, изопропил или циклопропил.

Другие предпочтительные пролекарства по изобретению включают аминокислотные производные. Подходящие аминокислоты включают α -аминокислоты, связанные с соединениями формул I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII через их $C(O)OH$ группы. Такие пролекарства расщепляются в условиях *in vivo* с образованием соединений формулы I, несущих гидроксильную группу. Соответственно, такие аминокислотные группы предпочтительно используются в положениях формул I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII, где в конечном итоге требуется гидроксильная группа. Таким образом, типичные пролекарства этого варианта выполнения изобретения представляют собой соединения формул I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII, несущие группу формулы $-OC(O)-CH(NH_2)R^{ii}$, где R^{ii} представляет собой боковую цепь аминокислоты. Предпочтительные аминокислоты включают глицин, аланин, валин и серин. Аминокислота может быть также функционализирована, например аминогруппа может быть алкилирована. Подходящей функционализированной аминокислотой является N, N-диметилглицин. Предпочтительно, когда аминокислота представляет собой валин.

Другие предпочтительные пролекарства по изобретению включают фосфорамидатные производные. В данной области известны различные формы фосфорамидатных пролекарств. Например, такие пролекарства описаны в 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 (фенокси)-альфа-аминокислоты, связанные с соединениями формул I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII через их $-OH$ -группу. Такие пролекарства расщепляются в условиях *in vivo* с образованием соединений формулы I, несущих гидроксигруппу. Соответственно, такие фосфорамидатные группы предпочтительно используют в положениях соединений формул I, II, III, IV, V, VI, VII и VIII, где гидроксигруппа в конечном счете необходима. Следовательно, примерами пролекарств данного варианта осуществления изобретения являются соединения формулы I, несущие группу формулы $-OP(O)(OR^{iii})R^{iv}$, где R^{iii} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероарил, а R^{iv} представляет собой группу формулы $-NH-CH(R^v)C(O)OR^{vi}$, где R^v представляет собой боковую цепь аминокислоты, а R^{vi} представляет собой алкил, циклоалкил, арил или гетероцикл.

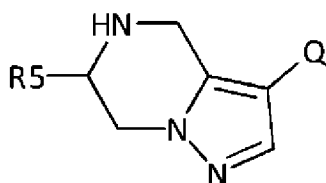
Предпочтительные аминокислоты включают глицин, аланин, валин и серин. Предпочтительно аминокислота представляет собой аланин. R^v предпочтительно представляет собой алкил, и наиболее предпочтительно - изопропил.

Объектом настоящего изобретения также является способ получения соединений по изобретению. Таким образом, объектом изобретения является способ получения соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, путем взаимодействия соединения формулы IX



IX

в котором R1, R2, R3 и R4 имеют значения, указанные выше, с соединением формулы X



X

в котором R5 и Q имеют значения, указанные выше.

ПРИМЕРЫ

Далее изобретение описывается со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры представлены только с целью иллюстрации, и изобретение не ограничивается этими примерами, а, скорее, охватывает все варианты, которые очевидны в результате представленных здесь раскрытий.

Необходимые замещенные индол-2-карбоновые кислоты могут быть получены рядом способов; основные способы синтеза представлены на Схемах 1-4. Специалистам в данной области очевидно, что существуют другие методики, которые также позволяют получить эти промежуточные соединения.

Замещенные индол-2-карбоновые кислоты могут быть получены с помощью реакции Хеметсбергера-Книттеля (Organic Letters, 2011, 13(8) pp. 2012-2014, Journal of the American Chemical Society, 2007, pp. 7500-7501 и Monatshefte für Chemie, 103(1), pp. 194-204) (Схема 1).

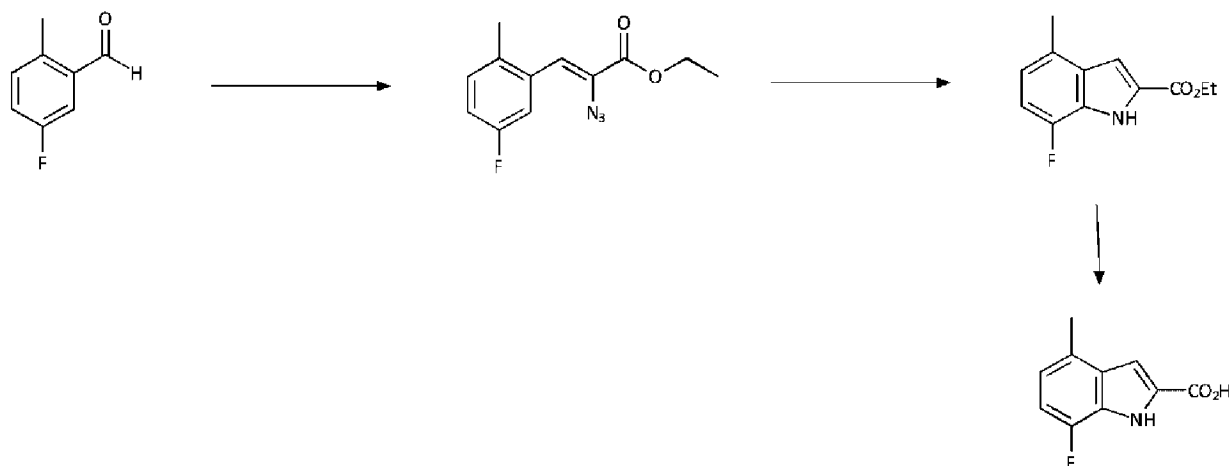


Схема 1: Индолы из винилазидов

Замещенные индолы также могут быть получены с использованием метода Фишера (Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft. 17 (1): 559-568) (Схема 2).

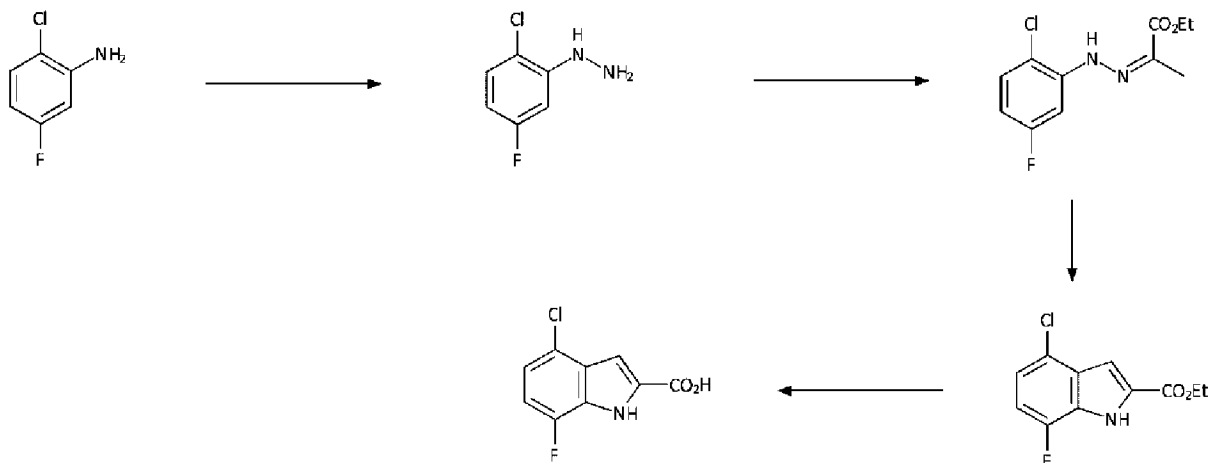


Схема 2: Синтез индола по Фишеру

Дополнительный способ получения замещенных индолов представляет собой катализируемую палладием реакцию алкилирования алкина (Journal of The American Chemical Society, 1991, pp. 6690-6692) (Схема 3)

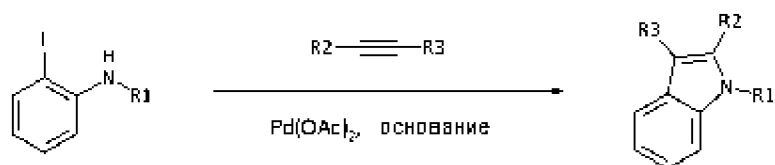


Схема 3: Получение индолов алкилированием алкинов

Кроме того, индолы могут быть получены из других соответствующим образом функционализированных (галогенированных) индолов (например, посредством катализируемого палладием перекрестного сочетания или реакций нуклеофильного замещения), как показано на Схеме 4

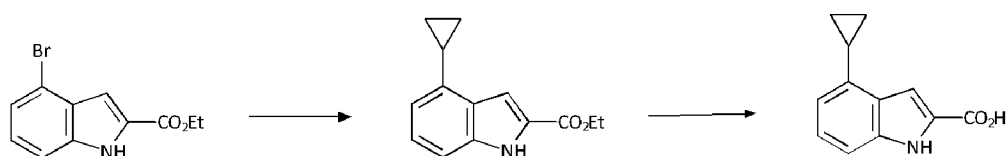


Схема 4: Катализируемая палладием функционализация галогенированных индолов

Специалистам-химикам в данной области понятно, что для синтеза соответствующим образом функционализированных индол-2-карбоновых кислот и их активированных сложных эфиров также доступны другие способы.

Модуляторы корового белка HBV можно получить разными способами. На Схемах 5-12 показаны основные пути синтеза их получения для целей настоящего изобретения. Для химика, квалифицированного в данной области, очевидно, что существуют другие методики, которые также позволяют получить эти промежуточные соединения и соединения по примерам.

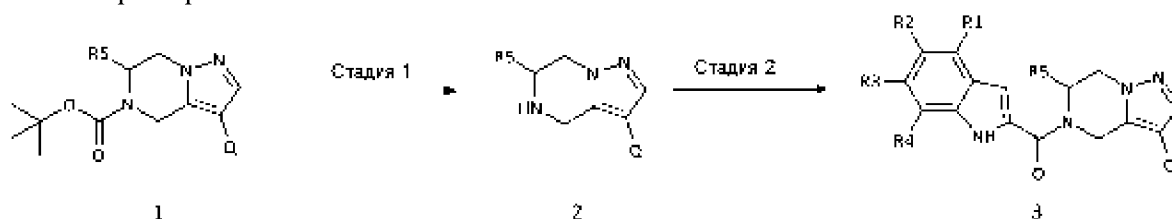


Схема 5: Синтез соединений формулы I

Защитную группу азота соединения 1 на стадии 1 Схемы 5 (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой как показано, но без ограничения, Вос, удаляли, например, с использованием HCl, получая амин общей структуры 2. Амидное соединение на стадии 2 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью NATU, получая соединения формулы I.

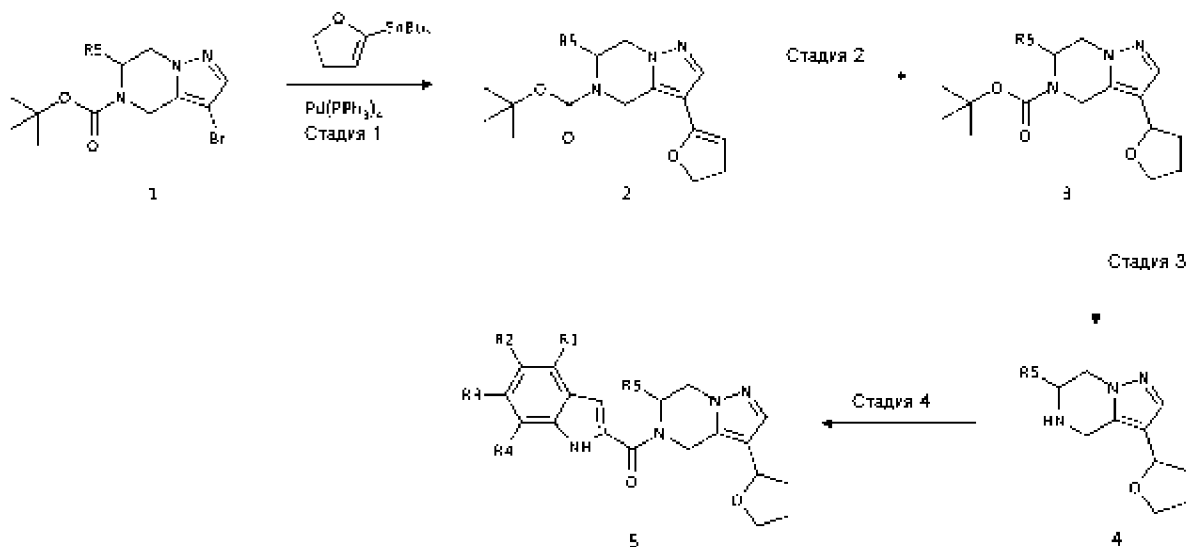


Схема 6: Синтез соединений формулы II

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 6 (показанное, но без ограничения, как бромзамещенное ароматическое соединение) подвергали сочетанию с органометаллическим соединением (показанное, но без ограничения, как дигидрофуран-2-ил трибутилолова) с использованием палладиевого катализа, например, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, получая соединения общей структуры 2. Восстановление двойной связи, например, с H_2 и палладием на угле, дает соединение общей структуры 3. Защитную группу азота соединения 3 на Схеме 6, которая показана, но без ограничения, как Boc , удаляли (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl , получая амин общей структуры 4. Амидное соединение на стадии 2 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU , получая соединения формулы II.

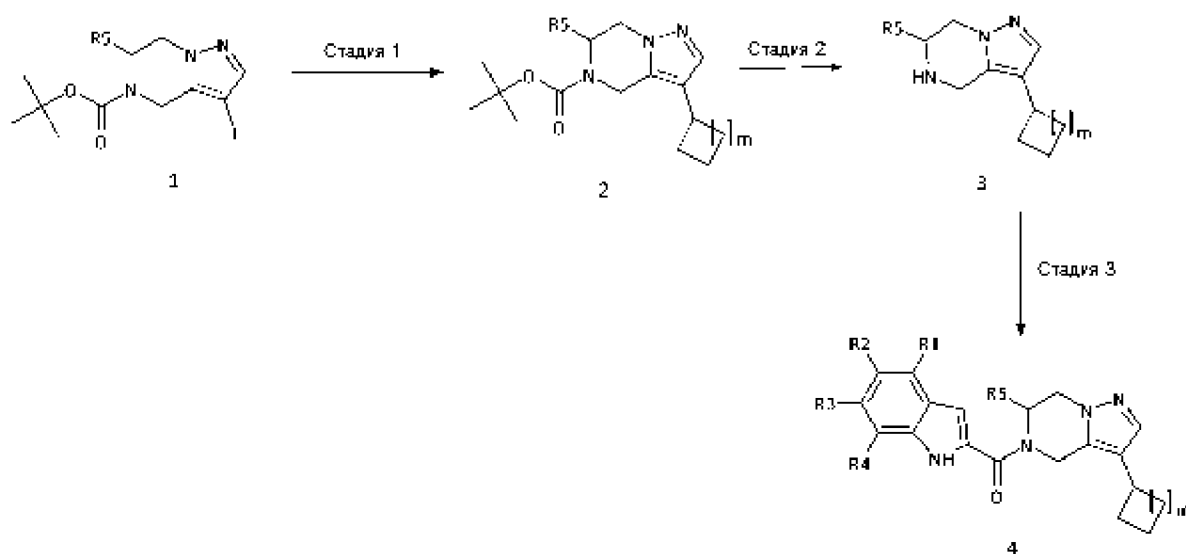


Схема 7: Синтез соединений формулы III

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 7 (показано, но без ограничения, как иодзамещенное ароматическое соединение), подвергали сочетанию, например, с эфиром пинакола с бороновой кислотой, с использованием палладиевого катализатора $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, получая соединения общей структуры 2. Защитную группу азота соединения общей структуры 2 на стадии 2 Схемы 6, которая показана, но без ограничения, как Boc , удаляли (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl , получая амин общей структуры 3. Амидное соединение на стадии 3 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU , получая соединения формулы III.

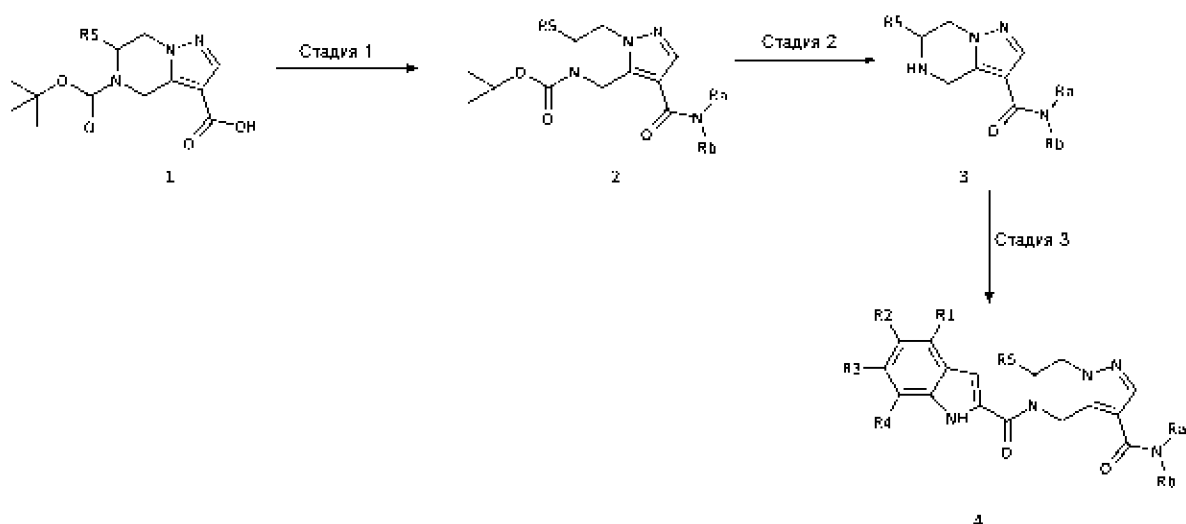


Схема 8: Синтез соединений формулы IV.

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 8, подвергали сочетанию с амином с помощью методов, известных в литературе (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с HATU, получая соединение с общей структурой 2. Защитную группу азота соединения общей структуры 2 на стадии 2 Схемы 8, которая показана, но без ограничения, как Вос, удаляли (WO 2018/011162, А. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl, получая амин общей структуры 3. Амидное соединение на стадии 3 обрабатывали способами, известными из литературы (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединения формулы IV.

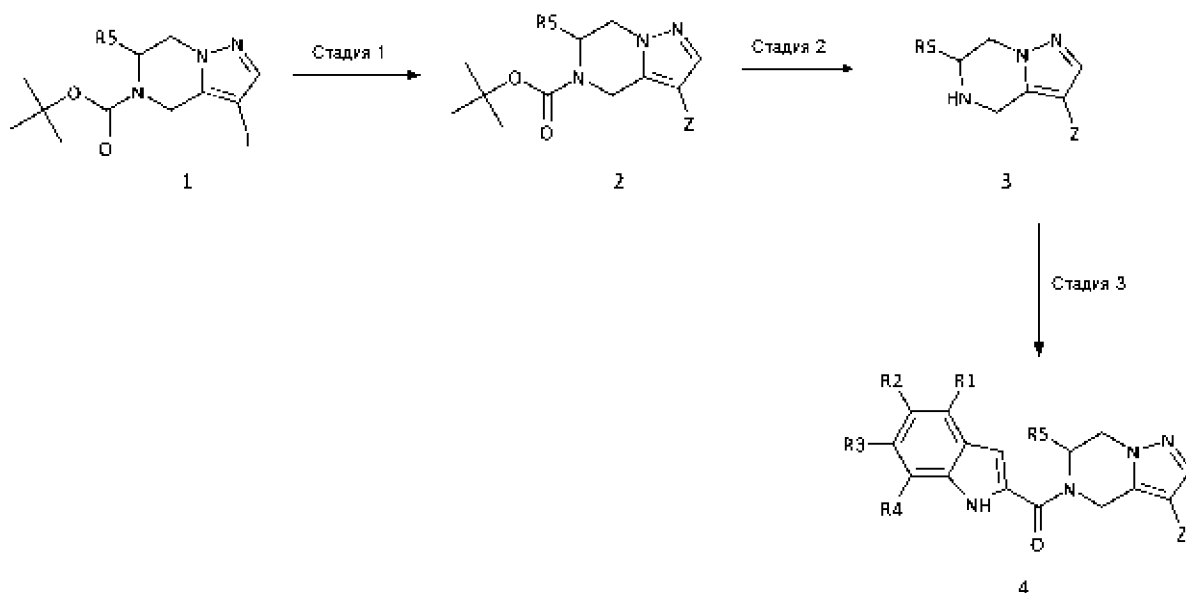


Схема 9: Синтез соединений формулы V

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 9 (показано, но без ограничения, как иодзамещенное ароматическое соединение), подвергали сочетанию, например, с эфиром пинакола с бороновой кислотой, с использованием палладиевого катализатора Pd(PPh₃)₄, получая соединения общей структуры 2. Защитную группу азота соединения общей

структуры 2 на стадии 2 Схемы 9, которая показана, но без ограничения, как Вос, удаляли (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl, получая амин общей структуры 3. Амидное соединение на стадии 3 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединения формулы V.

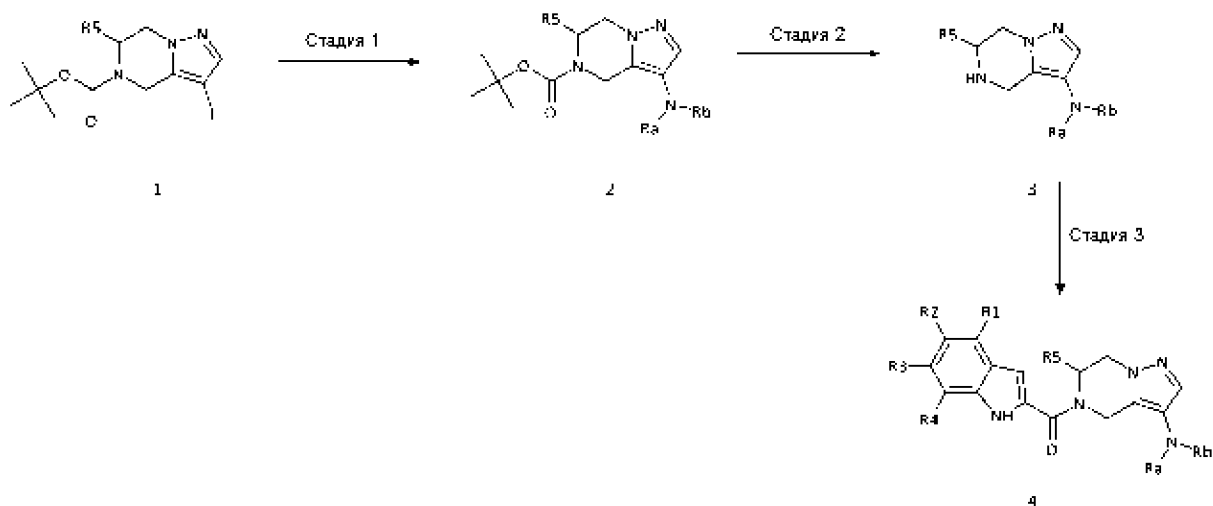


Схема 10: Синтез соединений формулы VI.

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 10 (показано, но без ограничения, как иодзамещенное ароматическое соединение), подвергали сочетанию, например, с амином, с использованием медного катализатора, например, CuI, получая соединения общей структуры 2 (WO 2016/113273). Защитную группу азота соединения общей структуры 2 на стадии 2 Схемы 10, которая показана, но без ограничения, как Вос, удаляли (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl, получая амин общей структуры 3. Амидное соединение на стадии 3 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединения формулы VI.

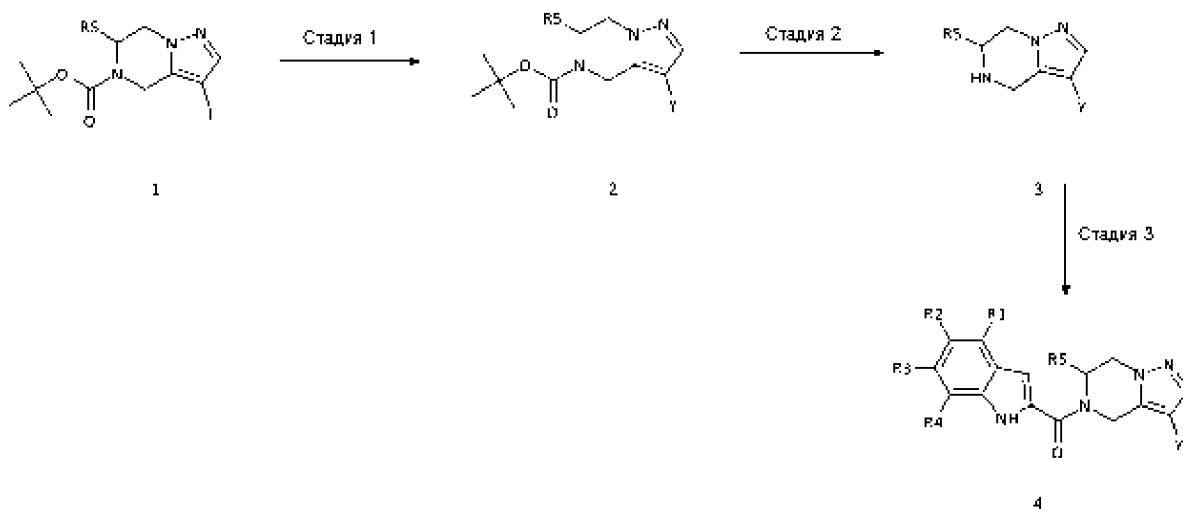


Схема 11: Синтез соединений формулы VII

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 11 (показано, но без ограничения, как иодзамещенное ароматическое соединение), подвергали сочетанию, например, с амином, с использованием медного катализатора, например, CuI, получая соединения общей структуры 2 (WO 2018/011162). Защитную группу азота соединения общей структуры 2 на стадии 2 Схемы 11, которая показана, но без ограничения, как Boc, удаляли (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl, получая амин общей структуры 3. Амидное соединение на стадии 3 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединения формулы VII.

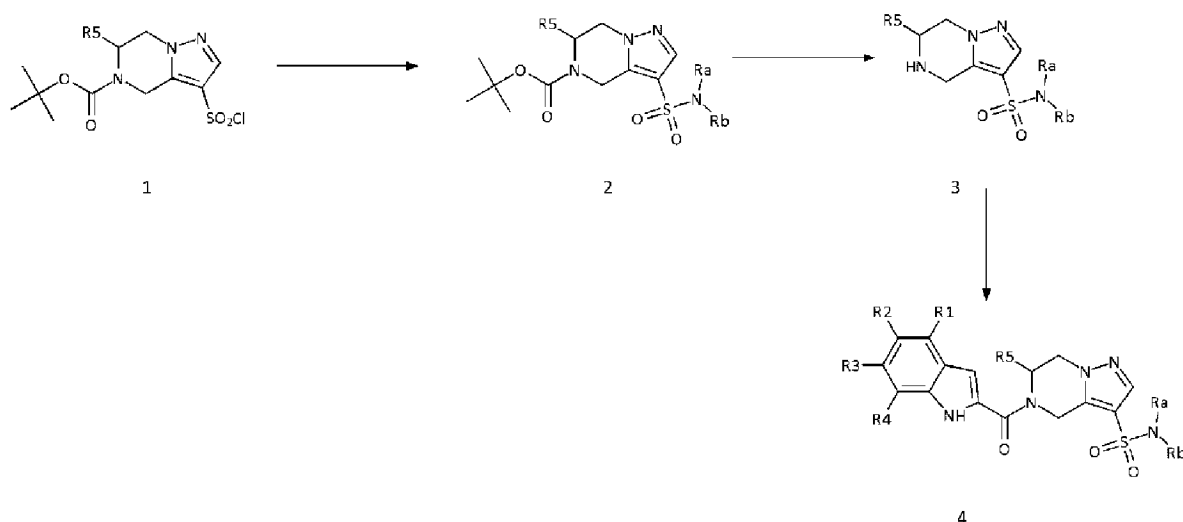


Схема 12: Синтез соединений формулы VIII

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 12, подвергали сочетанию, например, с амином, получая соединения общей структуры 2 (WO 2018/011162). Защитную группу азота соединения общей структуры 2 на стадии 2 Схемы 12, которая показана, но без ограничения, как Boc, удаляли (WO 2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl, получая амин общей структуры 3. Амидное соединение на стадии 3 обрабатывали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединение формулы VIII.

Следующие ниже примеры иллюстрируют получение и свойства некоторых конкретных соединений изобретения.

При их описании используются следующие сокращения и аббревиатуры:

A - аденин, азотистое основание ДНК

ACN - ацетонитрил

Ar - аргон

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

Вос - трет-бутоксикарбонил
 BnOH - бензиловый спирт
 n-BuLi - н-бутиллитий
 t-BuLi - трет-бутиллитий
 С - цитозин, азотистое основание ДНК
 CC₅₀ - полумаксимальная цитотоксическая концентрация
 CO₂ - диоксид углерода
 CuCN - цианид меди (I)
 DCE - дихлорэтан
 DCM - дихлорметан
 Периодинан Десса-Мартина - 1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он
 DIPEA - диизопропилэтиламин
 DIPE - диизопропиловый эфир
 DMAP - 4-диметиламинопиридин
 DMF - N, N-диметилформамид
 DMP - периодинан Десса-Мартина
 DMSO - диметилсульфоксид
 ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
 DPPA - дифенилфосфориазид
 DTT - дитиотреитол
 EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация
 EDCI - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
 Et₂O - диэтиловый эфир
 EtOAc - этилацетат
 EtOH - этанол
 FL- - 5'-конец, меченый флуоресцеином
 NEt₃ - триэтиламин
 ELS - испарительное рассеяние света
 г - грамм (граммы)
 G - гуанин, азотистое основание ДНК
 HBV - вирус гепатита В
 HATU - гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,3,3-тетраметилурония
 HCl - хлороводородная кислота
 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
 LiAlH_4 - алюмогидрид лития
 LiOH - гидроксид лития
 MeOH - метанол
 MeCN - ацетонитрил
 MgSO_4 - сульфат магния
 мг - миллиграмм (миллиграммы)
 мин - минуты
 моль - моль
 ммоль - миллимоль (миллимоли)
 мл - миллилитр (миллилитры)
 MTBE - метил-трет-бутиловый эфир
 N_2 - азот
 Na_2CO_3 - карбонат натрия
 NaHCO_3 - гидрокарбонат натрия
 Na_2SO_4 - сульфат натрия
 NdeI - рестрикционный фермент, распознает 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
 ПЦР - полимеразная цепная реакция
 qPCR - количественная ПЦР
 Pd/C - палладий на угле
 -PH - фосфатная модификация 3'-конца
 pTSA - 4-толуолсульфоновая кислота
 Rt - время удерживания
 к.т., Rt - комнатная температура
 нас. - насыщенный водный раствор
 SDS - додецилсульфат натрия
 SI - индекс селективности (= $\text{CC}_{50}/\text{EC}_{50}$)
 STAB - триацетоксиборгидрид натрия
 Т - тимин, азотистое основание ДНК
 TBAF - фторид тетрабутиламмония
 TFA - трифторуксусная кислота
 THF - тетрагидрофуран
 TLC - тонкослойная хроматография

Трис - трис(гидроксиметил)аминометан

XhoI - рестрикционный фермент, распознает сайты C[^]TCGAG

Идентификация соединений - ЯМР

Спектры ЯМР для ряда соединений регистрировали с использованием спектрометра Bruker DPX 400, снабженного 5-мм обратной трехрезонансной головкой зонда, работающего при 400 МГц для протонов и 100 МГц для углерода. Дейтерированные растворители представляют собой хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl₃) или d₆-DMSO (дейтерированный DMSO, d₆-диметилсульфоксид). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (мд) по отношению к тетраметилсилану (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

Идентификация соединений - HPLC/MS

Спектры LC-MS для ряда соединений регистрировали с использованием следующих методов анализа.

Метод А

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

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

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

Элюент В - 10 mM карбоната аммония в воде (pH 9)

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

Метод А2

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

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

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

Элюент В - 10 mM карбоната аммония в воде (pH 9)

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=4, 5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод В

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

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод В2

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

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 40 градусов Цельсия.

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

Линейный градиент t=0 мин 5% А, t=4, 5 мин 98% А, t=6 мин 98% А

Метод С

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

Скорость потока - 1 мл/мин, 35 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод D

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

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 35 градусов Цельсия

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

Элюент В - 10 mM бикарбоната аммония в воде, pH=9,0

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

Метод E

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

Скорость потока - 0,8 мл/мин, 25 градусов Цельсия

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

Элюент В - 10 mM бикарбоната 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 минут 98% А

Метод F

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

Скорость потока - 1,0 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

Метод G

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

Скорость потока - 3 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод H

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

Скорость потока - 0,6 мл/мин

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод J

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

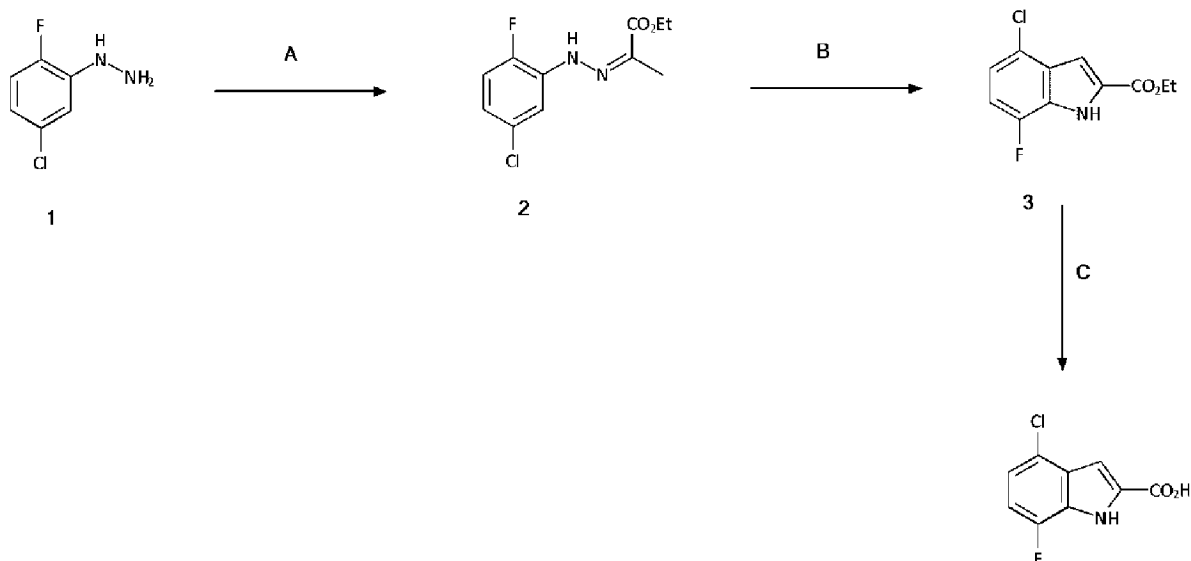
Скорость потока - 0,6 мл/мин

Элюент А - 100% ацетонитрил

Элюент В - 10 mM бикарбоната аммония в воде (pH 7,9).

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

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



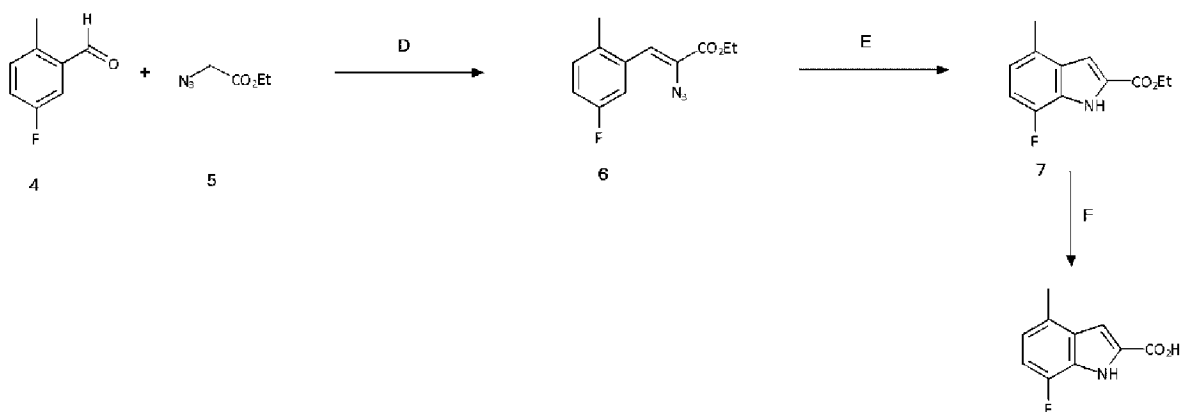
Стадия А: Смесь соединения 1·HCl (17,0 г, 86,2 ммоль), ацетата натрия (7,10 г, 86,6 ммоль) и этилпирувата (10,0 г, 86,1 ммоль) в этаноле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (100 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили, получая 20,0 г (77,3 ммоль, 90%) соединения 2 в виде смеси цис- и транс-изомеров.

Стадия В: Смесь соединения 2 (20,0 г, 77,3 ммоль), полученного на предыдущей стадии, и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50,0 г, 352 ммоль) в уксусной кислоте (125 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов и упаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (100 мл) и экстрагировали МТВЕ (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 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) кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут и упаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (30 мл) и нерастворимый материал отфильтровывали. Фильтрат подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой (5 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3 мл), и сушили, получая 2,41 г (11,3 ммоль, 91%) 4-хлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,24 мин, m/z 212 $[\text{M}]^-$

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



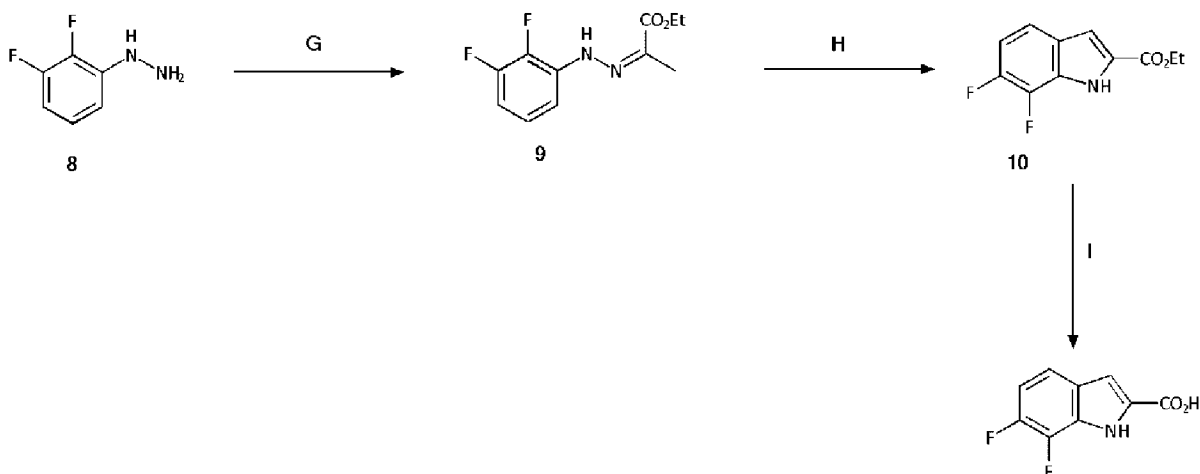
Стадия D: К раствору метоксида натрия (21,6 г, 400 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 4 (26,4 г, 183 ммоль) и соединения 5 (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили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

Стадия E: Раствор соединения 6, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 156 ммоль) в ксилоле (250 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 21,0 г (103 ммоль, 60%) соединения 7.

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

Rt (Метод G) 1,12 мин, m/z 192 $[\text{MH}]^{-}$

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



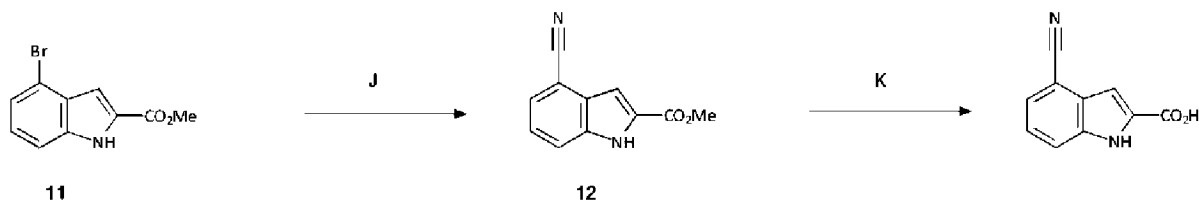
Стадия G: Смесь соединения 8 (5,00 г, 34,7 ммоль), уксусной кислоты (1 мл) и этилпирувата (5,00 г, 43,1 ммоль) в этаноле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили, получая 5,50 г (22,7 ммоль, 66%) соединения 9 в виде смеси цис- и транс- изомеров.

Стадия H: Смесь соединения 9 (5,50 г, 22,7 ммоль), полученного на предыдущей стадии, и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10,0 г, 70,5 ммоль) в уксусной кислоте (25 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов и упаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (30 мл) и экстрагировали МТВЕ (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 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) кипятили с обратным холодильником в течение 30 минут и упаривали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и нерастворимый материал отфильтровывали. Фильтрат подкисляли концентрированной хлористоводородной кислотой (1 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой (3 мл) и сушили, получая 0,38 г (1,93 ммоль, 95%) 6,7-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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

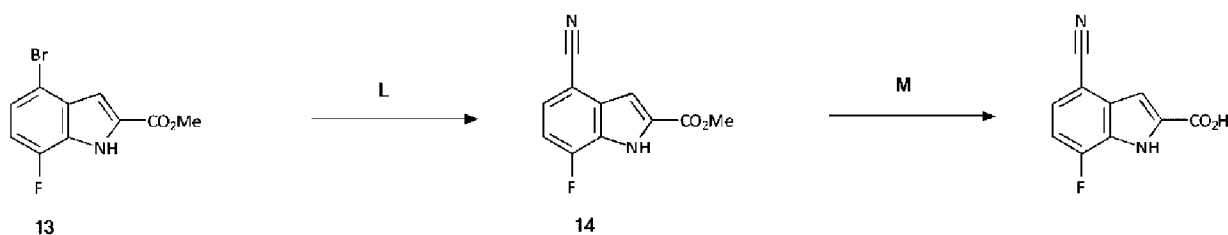


Стадия J: К перемешиваемому раствору соединения 11 (5,00 г, 19,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (3,00 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 150°C . Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 2,50 г (12,5 ммоль, 63%) соединения 12, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия K: К раствору соединения 12 (2,50 г, 12,5 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,600 г, 13,0 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 10% водн. раствором хлористоводородной кислоты, и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием. Остаток промывали водой и высушивали под вакуумом, получая 1,20 г (6,45 ммоль, 52%) 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

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

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

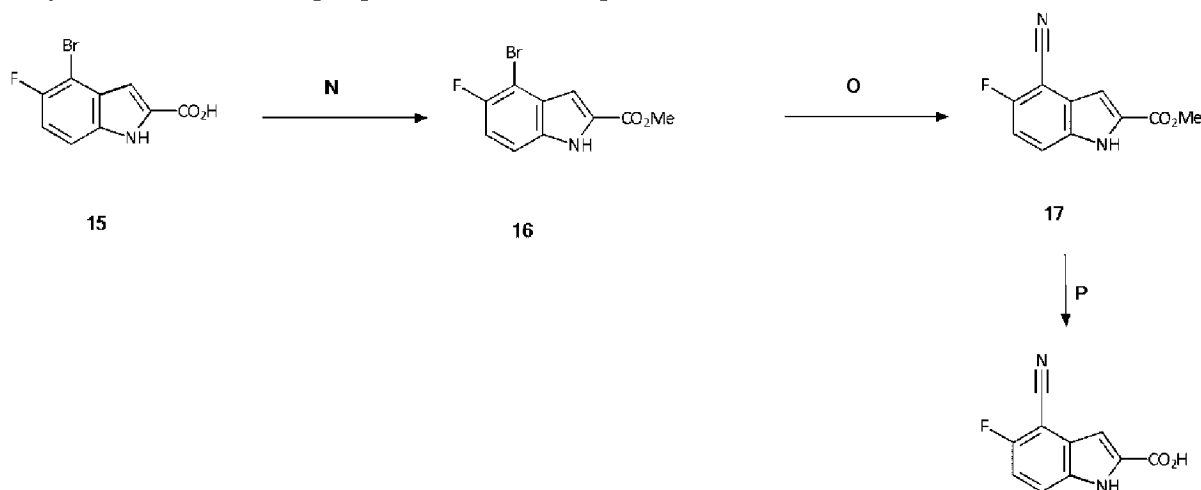


Стадия L: К перемешиваемому раствору соединения 13 (5,00 г, 18,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (2,80 г, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 150°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 1,50 г (6,87 ммоль, 37%) соединения 14, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия M: К раствору соединения 14 (1,50 г, 6,87 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,400 г, 9,53 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (40 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 10% водн. раствором хлористоводородной кислоты, и осадок собирали фильтрованием. Остаток промывали водой и высушивали под вакуумом, получая 0,400 г (1,95 ммоль, 28%) 4-циано-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,02 мин, m/z 203 $[M]^-$

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 иодметан (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Объединенные органические экстракты

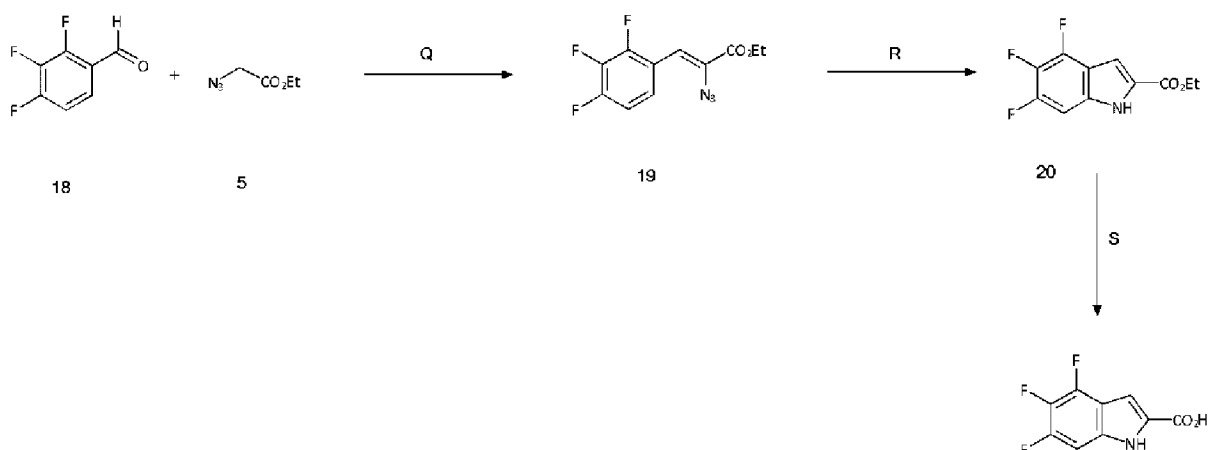
сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 4,90 г (18,0 ммоль, 90%) соединения 16 в виде белого твердого вещества.

Стадия О: К перемешиваемому 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 часов при 150°C . Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 1,40 г (6,42 ммоль, 36%) соединения 17, достаточно чистого для следующей стадии.

Стадия Р: 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 кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (30 мл). Водный слой подкисляли до pH 6,0 10% водн. хлористоводородной кислотой и осадок собирали фильтрацией. Осадок промывали водой и высушивали под вакуумом, получая 0,500 г (2,45 ммоль, 38%) 4-циано-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

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

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



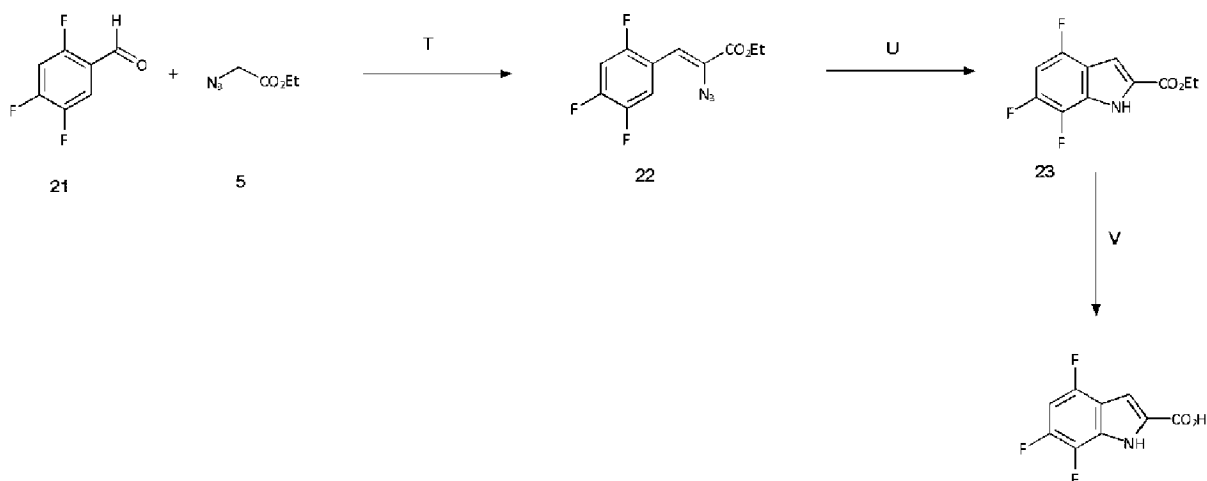
Стадия Q: К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 18 (15,0 г, 93,7 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили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

Стадия R: Раствор соединения 19, полученного на предыдущей стадии (12,0 г, 46,7 ммоль), в ксилоле (250 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 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 2 н. водный раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Растворитель выпаривали, и остаток подкисляли до pH 5-6 водной хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили, получая 5,00 г (23,2 ммоль, 76%) 4,5,6-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) 7,17 (1H, с), 7,22 (1H, дд), 12,3 (1H, уш. с), 13,3 (1H, уш. с)

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



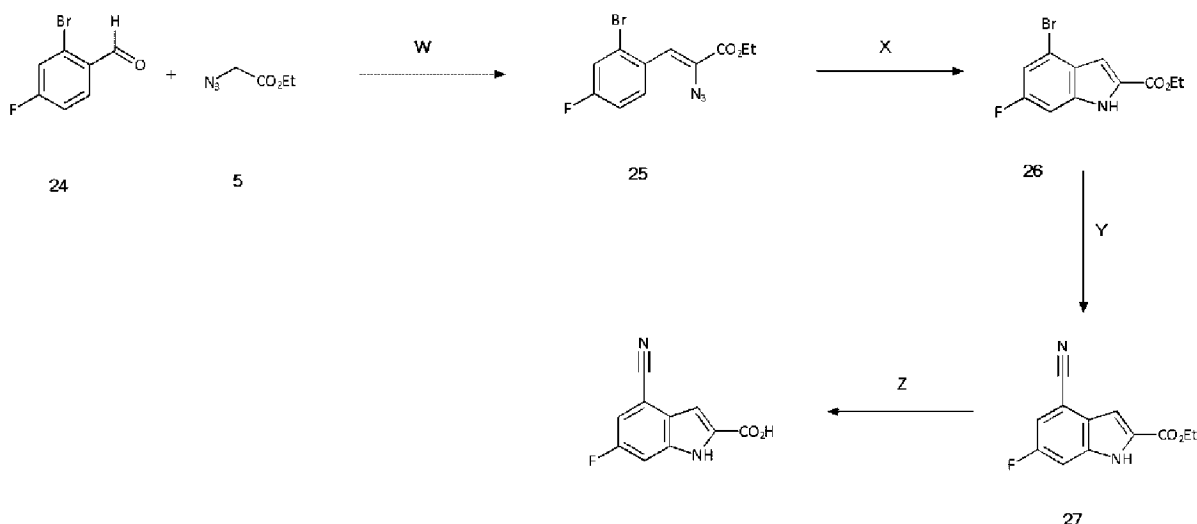
Стадия T: К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 21 (15,0 г, 90,3 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 10,0 г (38,0 ммоль, 42%) соединения 22 в виде белого твердого вещества.

Стадия U: Раствор соединения 22, полученного на предыдущей стадии (10,0 г, 38,0 ммоль), в ксилоле (200 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 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 1 н. водный раствор гидроксида натрия (16 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Растворитель выпаривали, и остаток подкисляли до pH 5-6 водной хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили, получая 4,10 г (19,1 ммоль, 62%) 4,6,7-трифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,16 мин, m/z 214 [M⁻]

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 добавляли по каплям 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 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 45,0 г (143 ммоль, 48%) соединения 25.

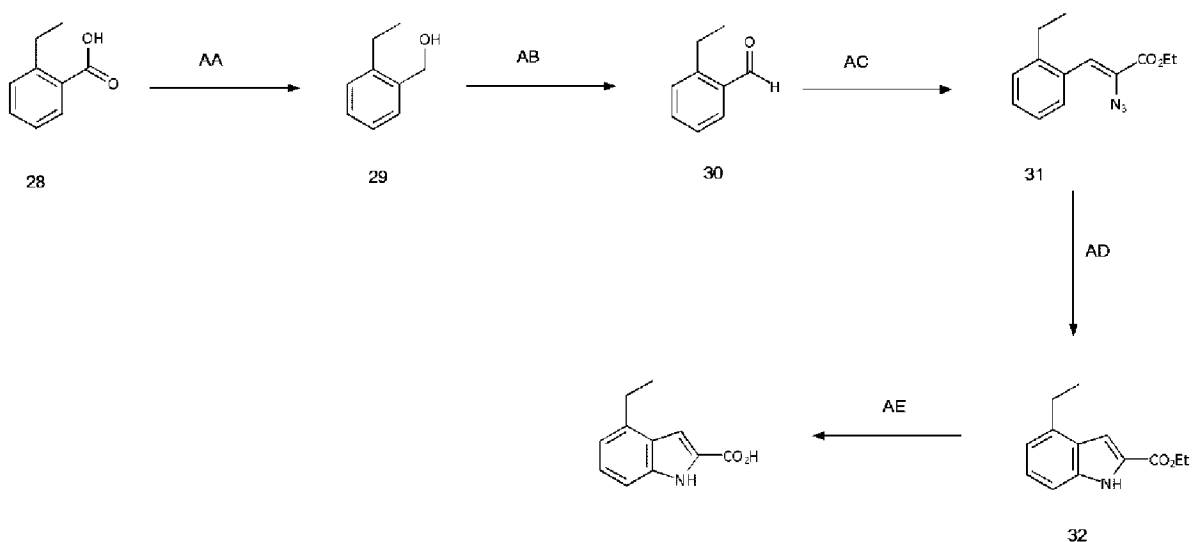
Стадия X: Раствор соединения 25, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 111 ммоль), в ксилоле (250 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40) получая 11,0 г (38,4 ммоль, 35%) соединения 26.

Стадия Y: К перемешиваемому 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 часов при 150°C . Смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (70 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 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 кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (50 мл). Водный слой подкисляли до pH 6 10% водн. хлористоводородной кислотой и осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой и сушили под вакуумом, получая 1,20 г (5,88 ммоль, 57%) 4-циано-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

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

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



Стадия AA: Раствор соединения 28 (70,0 г, 466 ммоль) в безводном THF (500 мл) обрабатывали 10М раствором BH_3 в THF (53 мл, 53,0 ммоль BH_3) при 0°C . Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем к ней медленно добавляли метанол (150 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 45 минут и упаривали при пониженном давлении, получая 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 периодиан Десса-Мартина (177 г, 417 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре реакционную смесь гасили насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (300 мл) и насыщенным водным NaHCO_3 (500 мл). Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 300 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 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 температуре -10°C добавляли по каплям раствор соединения 30, полученного на предыдущей стадии, (51,0 г) и соединение 5 (126 г, 976 ммоль) в метаноле (300 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, и осадок собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой и сушили, получая 35,0 г (151 ммоль, 37% за 2 стадии) соединения 31.

Стадия AD: Раствор соединения 31, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 151 ммоль), в ксилоле (500 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 21,0 г (103 ммоль, 68%) соединения 32.

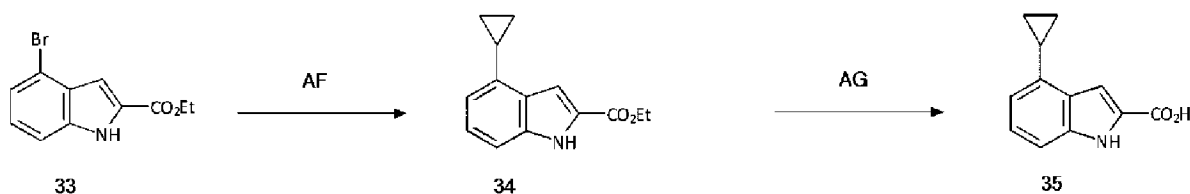
Стадия AE: К раствору соединения 32 (21,0 г, 103 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 1 н. водный раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение

2 часов при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 5-6 водной хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили, получая 19 г (100 ммоль, 97%) 4-этил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод 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, уш. с), 12,9 (1H, уш. с)

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

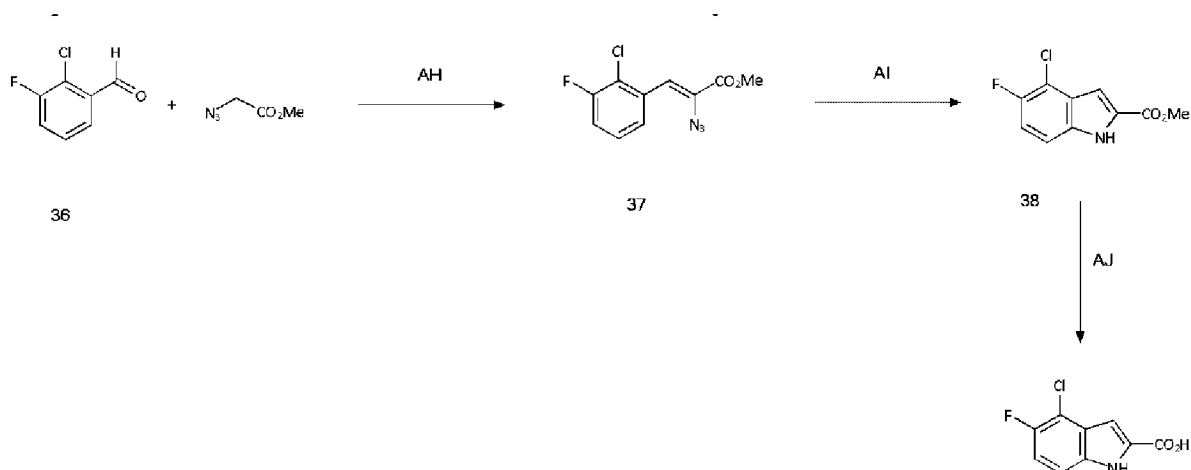


Стадия AF: К дегазированной суспензии соединения 33 (2,00 г, 7,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,754 г, 8,78 ммоль), K_3PO_4 (5,02 г, 23,6 ммоль), трициклогексилфосфина (0,189 г, 0,675 ммоль) и воды (2,0 мл) в толуоле (60,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (0,076 г, 0,340 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов. За ходом реакции следили, разбавляя аликвоту реакционной смеси водой и экстрагируя этилацетатом. Органический слой наносили на аналитическую пластину для TLC из силикагеля и визуализировали с использованием УФ-света при 254 нм. Реакция продолжали до завершения, с образованием полярного пятна. Значения R_f исходного материала и продукта составляли соответственно 0,3 и 0,2. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали на флэш-колонке с использованием силикагеля 230-400 меш, и элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире, получая 1,10 г (5,11 ммоль, 63%) соединения 34 в виде жидкости коричневого цвета. Система TLC: 5% этилацетат в петролейном эфире.

Стадия AG: Смесь соединения 34 (1,10 г, 5,11 ммоль) в этаноле (40 мл) и 1 н. водный гидроксид натрия (15 мл) перемешивали в течение 2 часов при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 5-6 водной хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили, получая 1,01 г (5,02 ммоль, 92%) 4-циклопропил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод 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 температуре -10°C добавляли по каплям раствор соединения 36 (28,8 г, 182 ммоль) и метилазидацетата (52,1 г, 404 ммоль) в метаноле (150 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 20,0 г (78,2 ммоль, 43%) соединения 37.

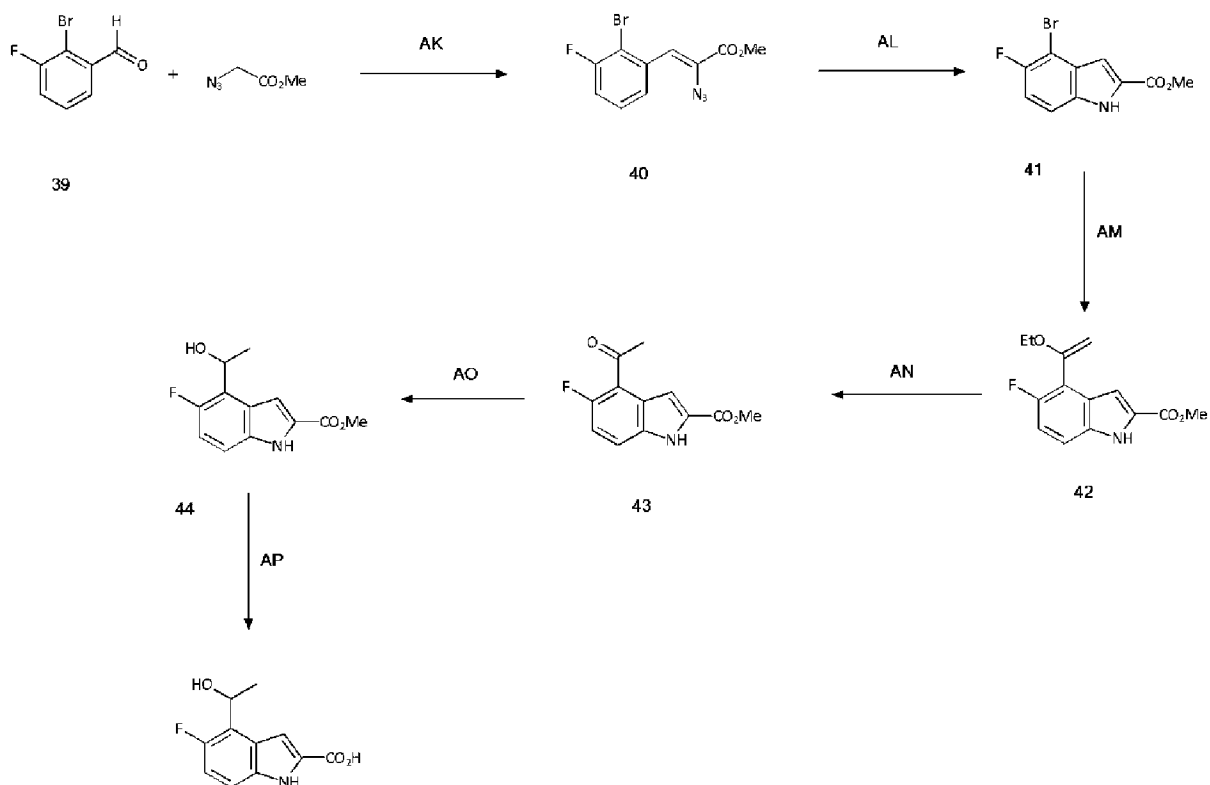
Стадия АІ: Раствор соединения 37 (19,4 г, 76,0 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (50:50), получая 9,00 г (39,5 ммоль, 52%) соединения 38.

Стадия АЈ: К раствору соединения 38 (8,98 г, 39,4 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли 1 н. водный раствор гидроксида натрия (18 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C . Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 5-6 водной хлористоводородной кислотой. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и сушили, получая 7,75 г (36,3 ммоль, 92%) 4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 7,08 (1H, с), 7,28 (1H, дд) 7,42 (1H, дд), 12,2 (1H, уш. с), 13,2 (1H, уш. 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 добавляли по каплям 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 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 35,0 г (133 ммоль, 60%) соединения 40 в виде белого твердого вещества.

Стадия AL: Раствор соединения 40, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 133 ммоль), в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 21,0 г (77,2 ммоль, 58%) соединения 41.

Стадия AM: К дегазированному раствору соединения 41 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (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 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая 2,50 г (9,50 ммоль, 65%) соединения 42 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия AN: К раствору соединения 42 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4 диоксане (30 мл) добавляли 2М хлористоводородную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали 30 минут при комнатной температуре. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток

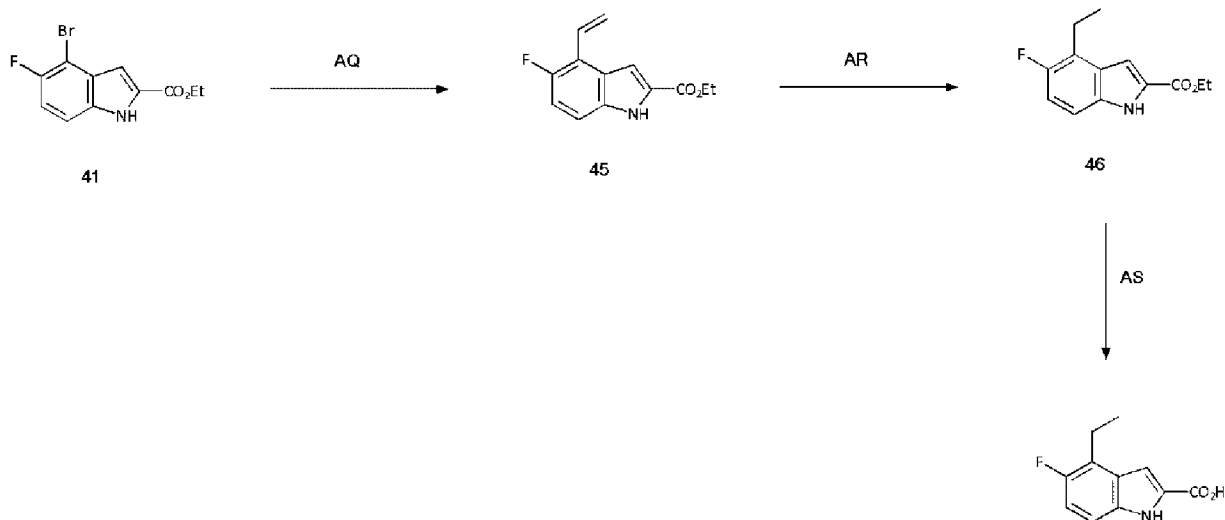
распределяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 5% эфира в изогексане и сушили, получая 1,80 г (7,65 ммоль, 84%) соединения 43 в виде белого твердого вещества.

Стадия АО: Суспензию соединения 43 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH_4 (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1 н. хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 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 1 н. водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C . Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 5-6 10%-ой хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили, получая 1,30 г (5,82 ммоль, 92%) 5-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



Стадия АQ: 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 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (60-80% этилацетат в гексане), получая 2,20 г (10,0 ммоль, 68%) соединения 45 в виде твердого вещества желтого цвета.

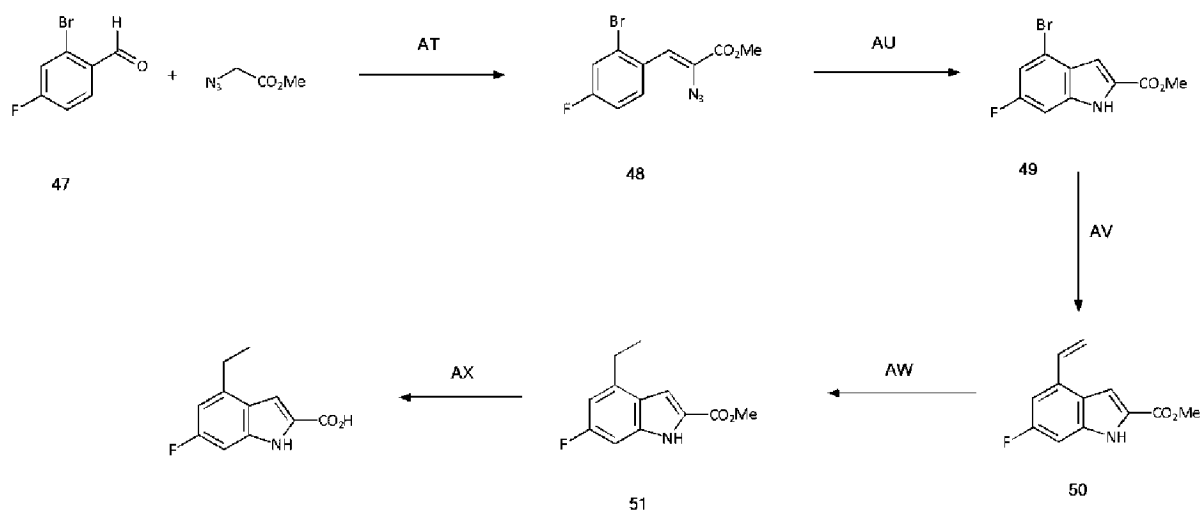
Стадия АR: Смесь соединения 45 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10 мас.%) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в

течение 16 часов. Смесь фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении, получая 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 1 н. водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C. Смесь концентрировали под вакуумом, затем остаток подкисляли до pH 5-6 10%-ой хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили, получая 1,20 г (5,79 ммоль, 91%) 4-этил-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,33 мин, m/z 206 [MH]⁻

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 добавляли по каплям 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 часов, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 38,5 г (128 ммоль, 63%) соединения 48 в виде белого твердого вещества.

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

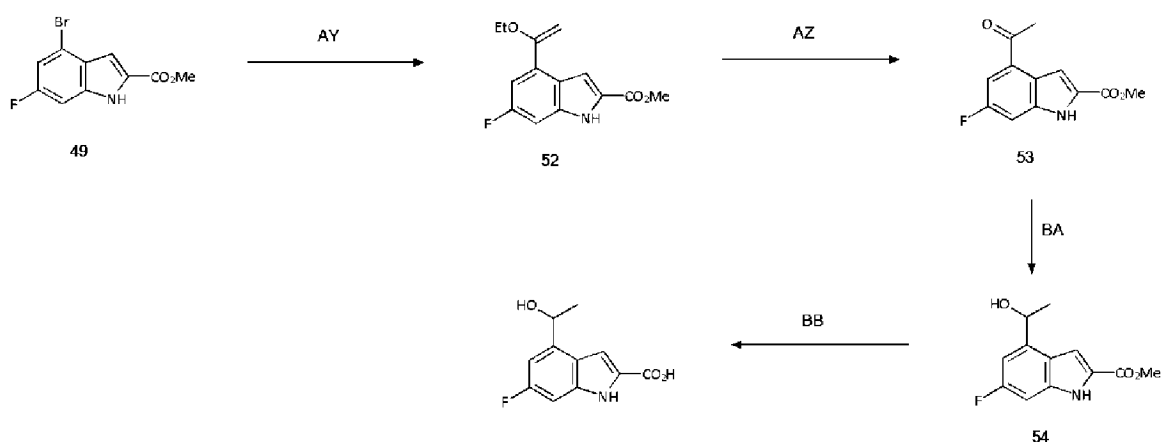
Стадия AV: К нагретому (90°C) раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной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

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 часов. Смесь фильтровали и концентрировали, получая 1,40 г (6,33 ммоль, 93%) соединения 51.

Стадия AX: К раствору соединения 51 (1,10 г, 4,97 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 1 н. водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, затем подкисляли до pH 5-6 10%-ой хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили, получая 0,900 г (4,34 ммоль, 87%) 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,29 мин, m/z 206 [MН]⁺

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



Стадия AY: К дегазированному раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксivinил)олова (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 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая 2,10 г (7,98 ммоль, 54%) соединения 52 в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия AZ: К раствору соединения 52 (2,10 г, 7,98 ммоль) в 1,4 диоксане (30 мл) добавляли 2М хлористоводородную кислоту (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с 5% эфира в изогексане и сушили, получая 1,70 г (7,23 ммоль, 91%) соединения 53 в виде белого твердого вещества.

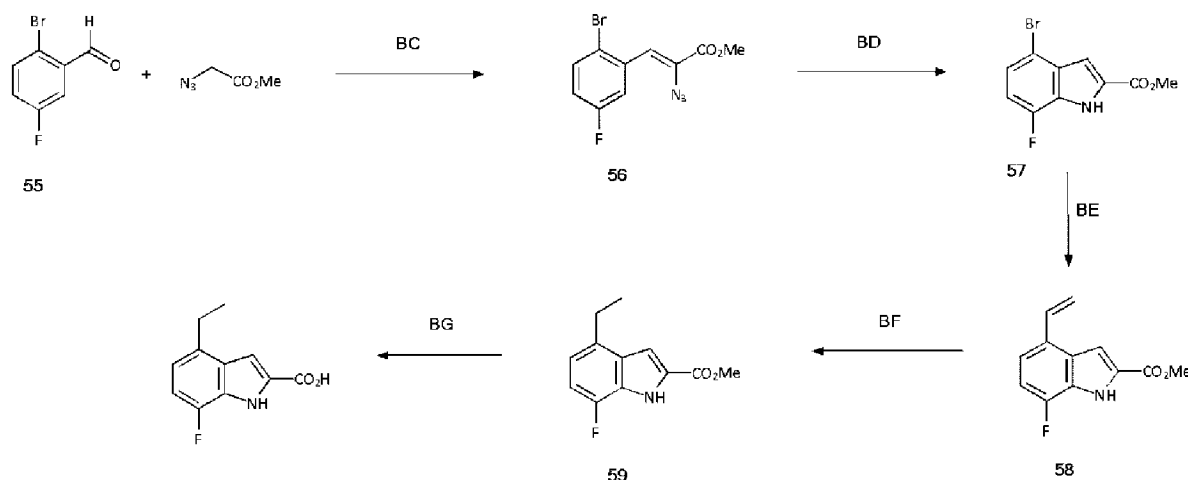
Стадия BA: Суспензию соединения 53 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH₄ (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1 н.

хлористоводородной кислотой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 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 1 н. водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C . Смесь концентрировали, и остаток подкисляли до pH 5-6 10%-ной хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили, получая 1,10 г (4,93 ммоль, 48%) 6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2- карбоновой кислоты.

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

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 добавляли по каплям 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 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 33,0 г (110 ммоль, 50%) соединения 56 в виде белого твердого вещества.

Стадия BD: Раствор соединения 56, полученного на предыдущей стадии (33,0 г, 110 ммоль), в ксилоле (250 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 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 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-80% EtOAc в гексане). Объединенные фракции продукта концентрировали, промывали водой (3 x 100 мл), сушили над Na_2SO_4 и

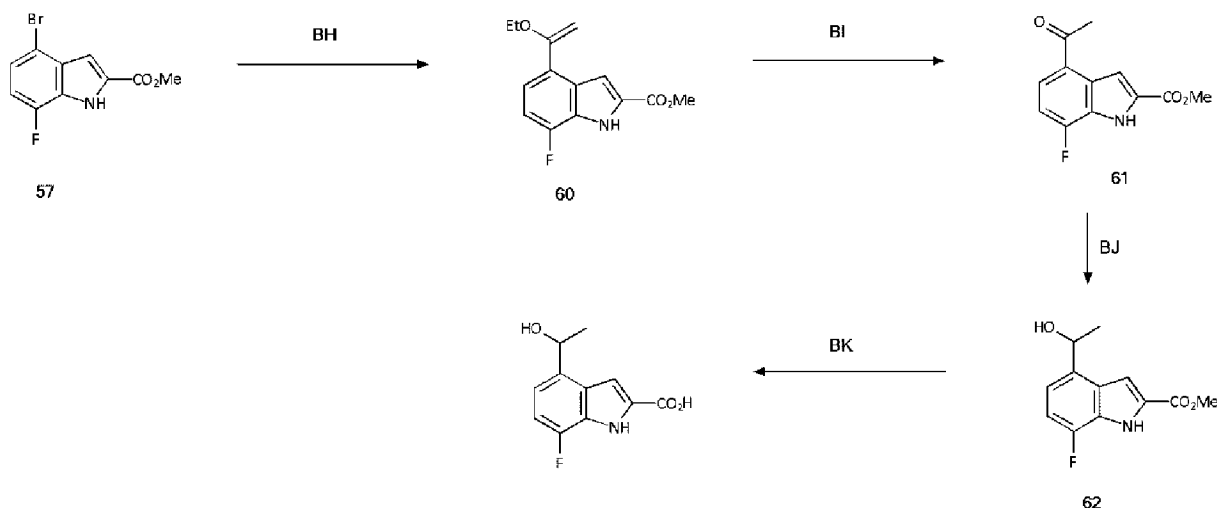
концентрировали, получая 1,80 г (8,21 ммоль, 56%) соединения 58 в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия BF: Смесь соединения 58 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10 мас.%) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали и концентрировали, получая 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 1 н. водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 5-6 10%-ой хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили, получая 1,25 г (6,03 ммоль, 95%) 4-этил-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,27 мин, m/z 206 [MH]⁻

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



Стадия BH: К дегазированному раствору соединения 57 (4,00 г, 14,7 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)олова (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 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, получая 2,70 г (10,3 ммоль, 70%) соединения 60 в виде бледно-желтого твердого вещества.

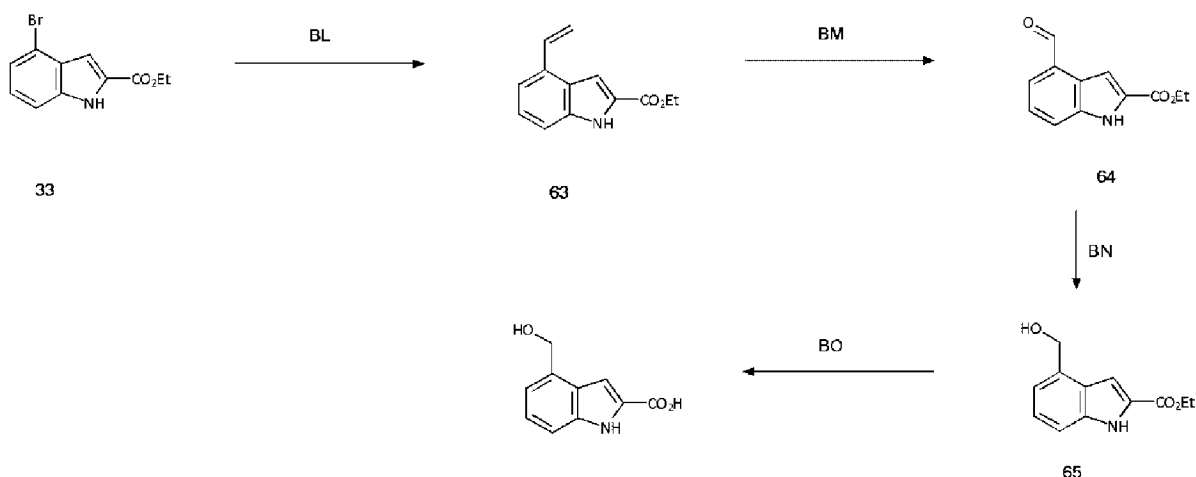
Стадия BI: К раствору соединения 60 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4 диоксане (30 мл) добавляли 2М хлористоводородную кислоту (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут. Большую часть растворителя выпаривали, а остаток распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 5% эфира в изогексане и сушили, получая 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) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали 1 н. хлористоводородной кислотой и насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении, получая 1,50 г (6,32 ммоль, 87%) соединения 62 в виде бесцветного масла.

Стадия ВК: К раствору соединения 62 (1,50 г, 6,32 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 1 н. водный NaOH (10 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C . Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток подкисляли до pH 5-6 10%-ой хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой (3 x 15 мл) и сушили, получая 1,35 г (6,05 ммоль, 96%) 7-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,0 г, 1,37 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой и концентрировали при пониженном давлении. Полученный материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 2,50 г (12,4 ммоль, 38%) соединения 63.

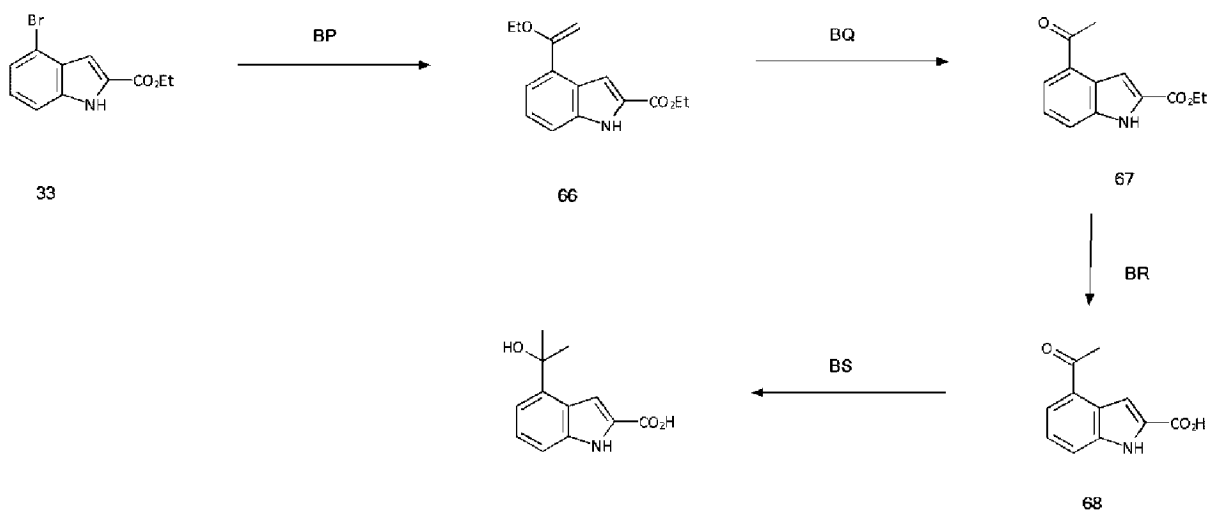
Стадия BM: К смеси соединения 63 (2,50 г, 12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO_4 (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO_4 (13,4 г, 62,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре. Ацетон отгоняли, а оставшийся водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 50 мл) и насыщенным солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 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 12 часов при комнатной температуре. Затем смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2 н. хлористоводородной кислотой (40 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 1,00 г (4,87 ммоль, 65%) соединения 65, достаточно чистого для следующей стадии.

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

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

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)олова (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 тех пор, пока TLC не показала завершение реакции (приблизительно 7 дней). Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой фильтровали через слой силикагеля, сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученное черное масло растворяли в метаноле (100 мл), обрабатывали 5 н. хлористоводородной кислотой (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали

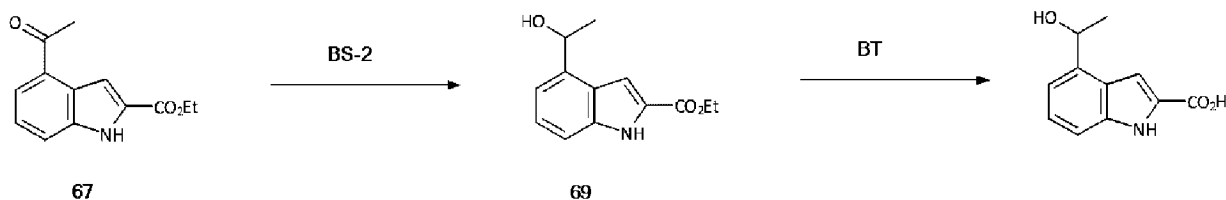
хроматографией на колонке с силикагелем, получая 0,500 г (2,30 ммоль, 58%) соединения 67.

Стадия BR: К раствору соединения 67 (1,00 г, 4,60 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1 н. водный раствор LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1 н. водным NaHSO₄ (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из MTBE, получая 0,900 г (4,43 ммоль, 96%) соединения 68.

Стадия BS: К охлажденному (0°C) раствору соединения 68 (0,900 г, 4,43 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли 1 н. раствор MeMgCl (16 мл) в гексане. Полученную смесь перемешивали 48 часов при комнатной температуре. Смесь осторожно гасили 1 н. NaHSO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из MTBE, получая 0,250 г (1,14 ммоль, 26%) 4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 0,99 мин, m/z 202 [MH]⁺

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

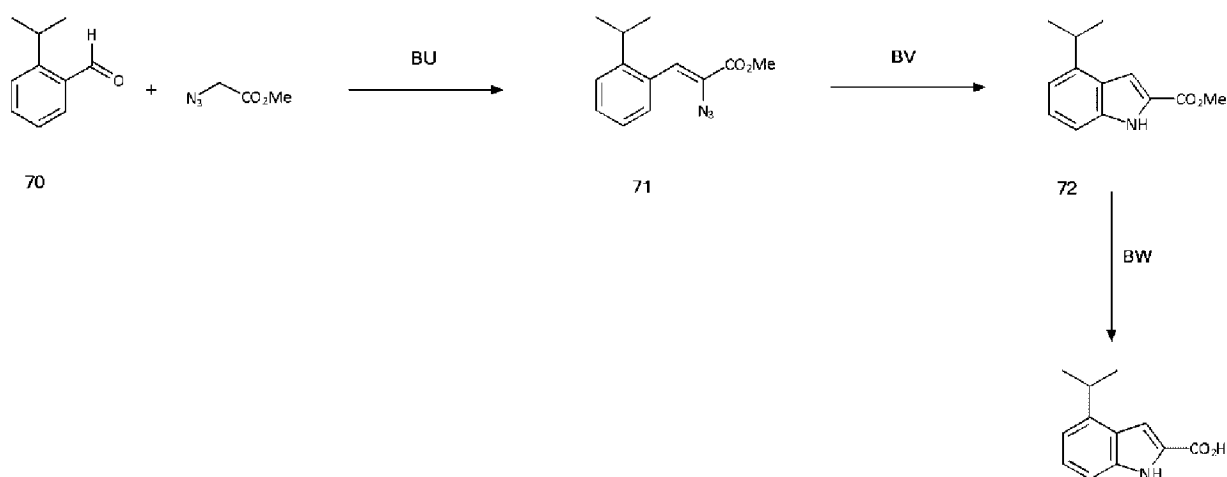


Стадия BS-2: К охлажденному (0°C) раствору соединения 67 (1,00 г, 4,60 ммоль) в смеси THF/метанол (50 мл) добавляли NaBH₄ (0,385 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2 н. хлористоводородной кислотой (20 мл) и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении, получая 0,800 г (3,65 ммоль, 79%) соединения 69, достаточно чистого для следующей стадии.

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

Rt (Метод G) 0,82 мин, m/z 204 [MH]⁺

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



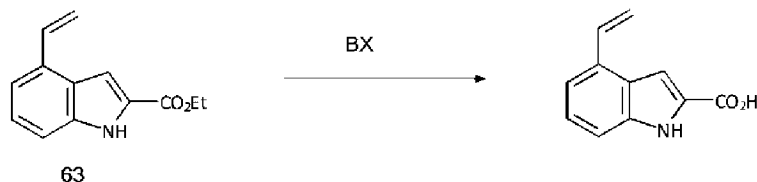
Стадия BU: К раствору метоксида натрия (10,0 г, 185 ммоль) в метаноле (150 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 70 (15,0 г, 101 ммоль) и метилазидоацетата (12,0 г, 104 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем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

Стадия BV: Раствор соединения 71, полученного на предыдущей стадии (7,00 г, 23,3 ммоль) в ксилоле (200 мл), кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 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 1 н. водный NaOH (40 мл). Смесь перемешивали 2 часа при 60°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток подкисляли до pH 5-6 10%-ой хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3 x 50 мл) и сушили, получая 2,70 г (13,3 ммоль, 83%) 4-(пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,32 мин, m/z 202 [M⁻H]⁻

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

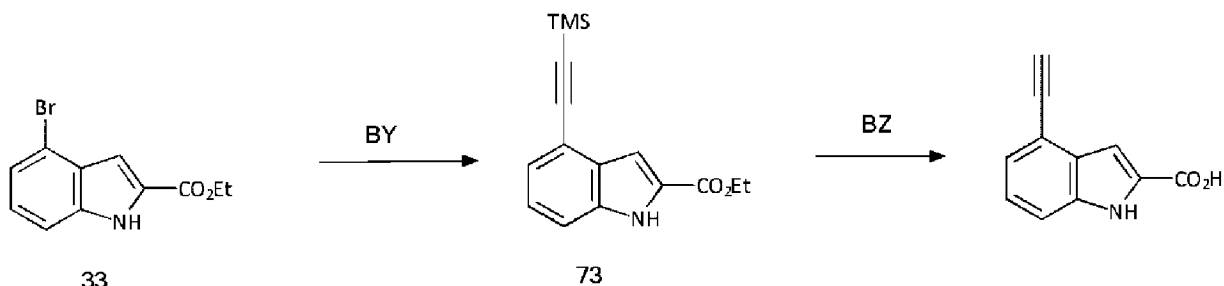


Стадия BX: К раствору соединения 63 (0,900 г, 4,47 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1 н. водный раствор LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1 н. водным NaHSO₄ (8 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЕ, получая 0,500 г (2,67 ммоль, 59%) 4-этинил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,14 мин, m/z 186 $[MH]^-$

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

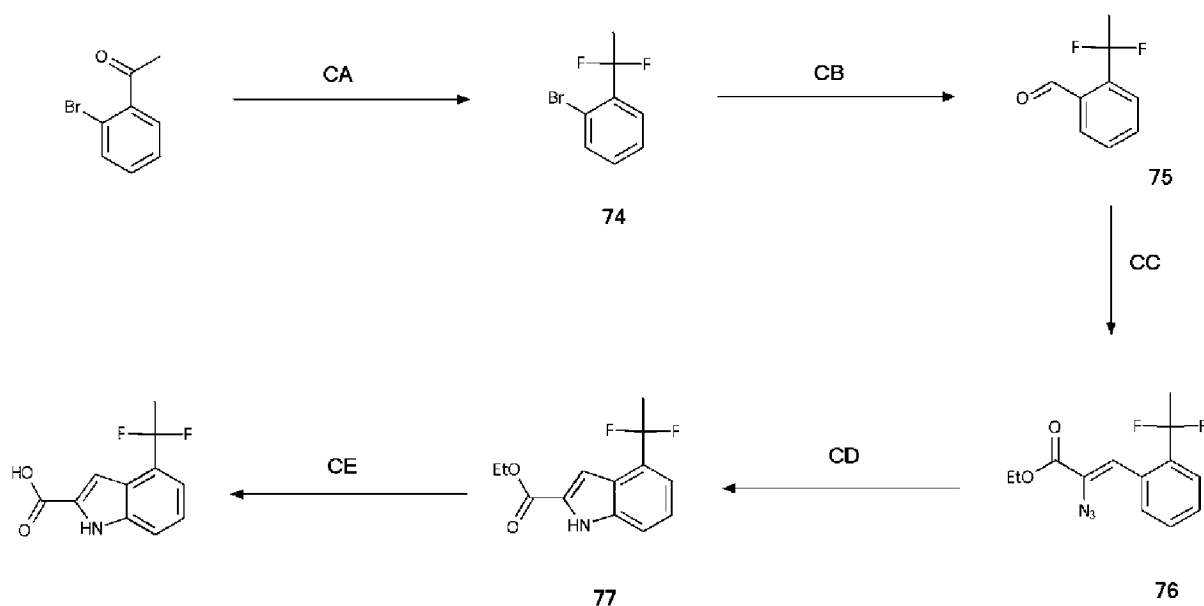


Стадия BY: К раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли TMS-ацетилен (0,68 мл, 4,80 ммоль), CuI (0,076 г, 0,399 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,100 г, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока TLC не показала завершение реакции (приблизительно 5 дней). Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 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 1 н. водный раствор LiOH (7 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1 н. водным NaHSO₄ (7 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЕ, получая 0,400 г (2,17 ммоль, 70%) 4-этинил-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,12 мин, m/z 184 $[MH]^-$

Получение 4-(1,1-дифторэтил)-1H-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 28 дней при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный водный NaHCO_3 (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 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 добавляли в течение 30 минут 2,5М раствор n-BuLi в гексане (36,5 мл, 91,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при -85°C . Затем добавляли DMF (8,80 мл, 114 ммоль) (поддерживая температуру ниже -80°C), и реакционную смесь перемешивали еще 45 минут. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (100 мл) и разбавляли водой (600 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 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) добавляли свежеприготовленный раствор метоксида натрия (полученного путем смешивания по частям Na (5,00 г, 217 ммоль) и метанола (100 мл)) в атмосфере Ar (поддерживая температуру ниже -25°C). Реакционную смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 12 часов. Полученную смесь выливали в насыщенный водный NH_4Cl (2500 мл) и перемешивали в течение 20 минут. Осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили, получая 10,0 г (35,6 ммоль, 51%) соединения 76.

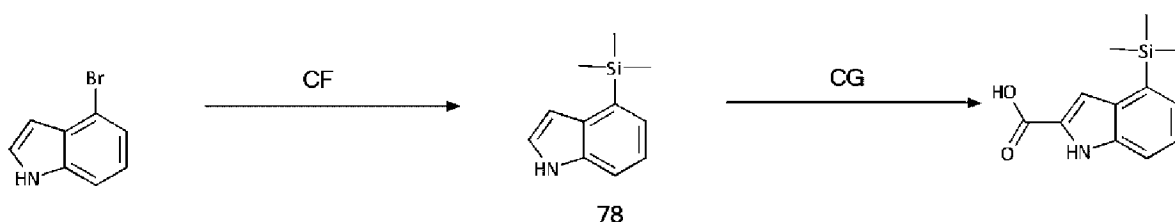
Стадия CD: Раствор соединения 76 (10,0 г, 35,6 ммоль) в ксилоле (500 мл) кипятили с обратным холодильником до прекращения выделения газа (приблизительно 2 часа), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное оранжевое масло

растирали со смесью гексан/этилацетат (5:1), собирали фильтрованием и сушили, получая 1,53 г (6,04 ммоль, 17%) соединения 77.

Стадия СЕ: 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 комнатной температуре. Летучие компоненты выпаривали, и остаток смешивали с водой (50 мл) и 1 н. хлористоводородной кислотой (10 мл). Смесью экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, получая 0,340 г (1,33 ммоль, 24%) 4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,16 мин, m/z 224 [M]⁻

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

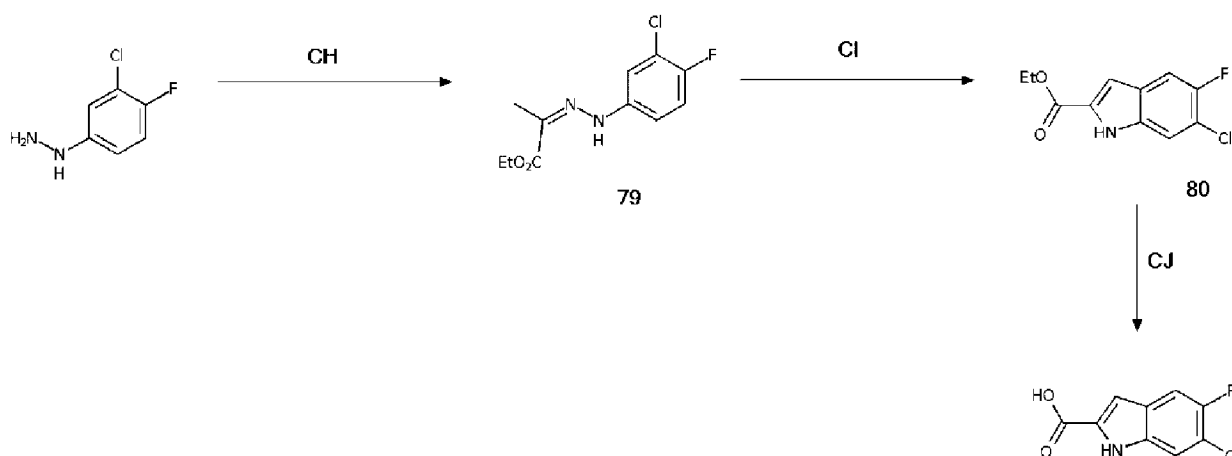


Стадия CF: К охлажденному (-78°C) раствору 4-бром-1H-индола (5,00 г, 25,5 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере Ar добавляли 2,5 М раствор n-BuLi в гексане (23 мл, 57,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали 30 минут. Добавляли TMSCl (16 мл, 126 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 час смесь разбавляли MTBE (250 мл), промывали водой (2 x 200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), затем сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кипятили с обратным холодильником в метаноле (100 мл) в течение 1 часа. Затем отгоняли растворитель, получая 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 гексане (3,8 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали 20 минут. Затем через смесь барботировали CO₂ (2 л) в течение 10 минут, и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Летучие компоненты упаривали, а остаток растворяли в THF (50 мл). Раствор охлаждали до -78°C и добавляли 1,7М раствор t-BuLi (5,6 мл, 9,50 ммоль). Смесью нагревали до -30°C, затем снова охлаждали до -78°C. Через раствор барботировали CO₂ (2 л) в течение 10 минут. Полученному раствору давали медленно нагреться до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл), промывали MTBE (2 x 50 мл), затем подкисляли до pH 4 и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Органический экстракт промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт промывали гексаном и сушили, получая 1,24 г (5,31 ммоль, 67%) 4-(триметилсилил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,47 мин, m/z 232 [MH]⁺

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



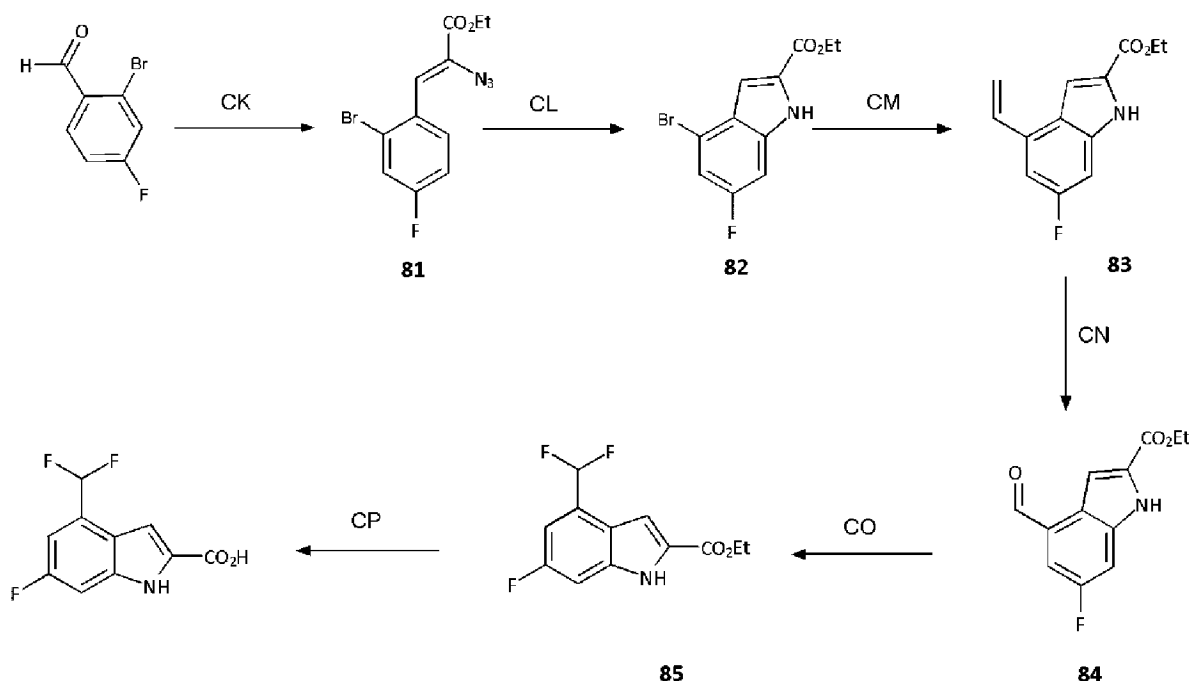
Стадия СН: К раствору (3-хлор-4-фторфенил)гидразина (80,0 г, 498 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли этилпируват (58,0 г, 499 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (300 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, а затем сушили, получая 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) кипятили с обратным холодильником в течение 48 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали фильтрованием и очищали фракционной кристаллизацией из толуола, получая 4,00 г (16,6 ммоль, 4%) соединения 80.

Стадия СJ: К кипящему раствору соединения 80 (4,00 г, 16,6 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли NaOH (0,660 г, 16,5 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с теплой водой (80°C, 50 мл), и раствор подкисляли (pH 2) концентрированной хлористоводородной кислотой. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой (2 x 10 мл) и сушили, получая 3,18 г (14,9 ммоль, 90%) 6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 212 [MH]⁺

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 температуре - 10°C добавляли по каплям раствор 2-бром-4-фторбензальдегида (222 ммоль) и метилового эфира азидоацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, и твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали водой, получая соединение 81 в виде белого твердого вещества (выход 62%).

Стадия СL: Раствор соединения 81 (133 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая соединение 82 (выход 58%).

Стадия СМ: 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 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (60-80% этилацетат в гексане). Объединенные фракции продукта концентрировали, промывали водой (3 x 100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 83 в виде твердого вещества желтого цвета (выход 60%).

Стадия СN: К смеси соединения 83 (12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO₄ (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO₄ (13,4 г, 62,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре. Отгоняли ацетон, и водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором (2 x 50

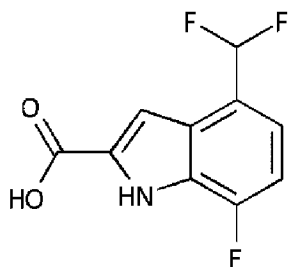
мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 84 (выход 33%).

Стадия СО: К раствору соединения 84 (11,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Morph-DAST (4,10 мл, 33,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока ЯМР аликвоты не показали завершение реакции (2-5 дней). Реакционную смесь добавляли по каплям к холодному насыщенному раствору NaHCO_3 (1000 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая соединение 85 в виде твердого вещества желтого цвета (выход 48%).

Стадия СР: К раствору соединения 85 (4,50 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1 н. водный раствор LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1 н. водным NaHSO_4 (8 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТБЕ, получая 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (87%).

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

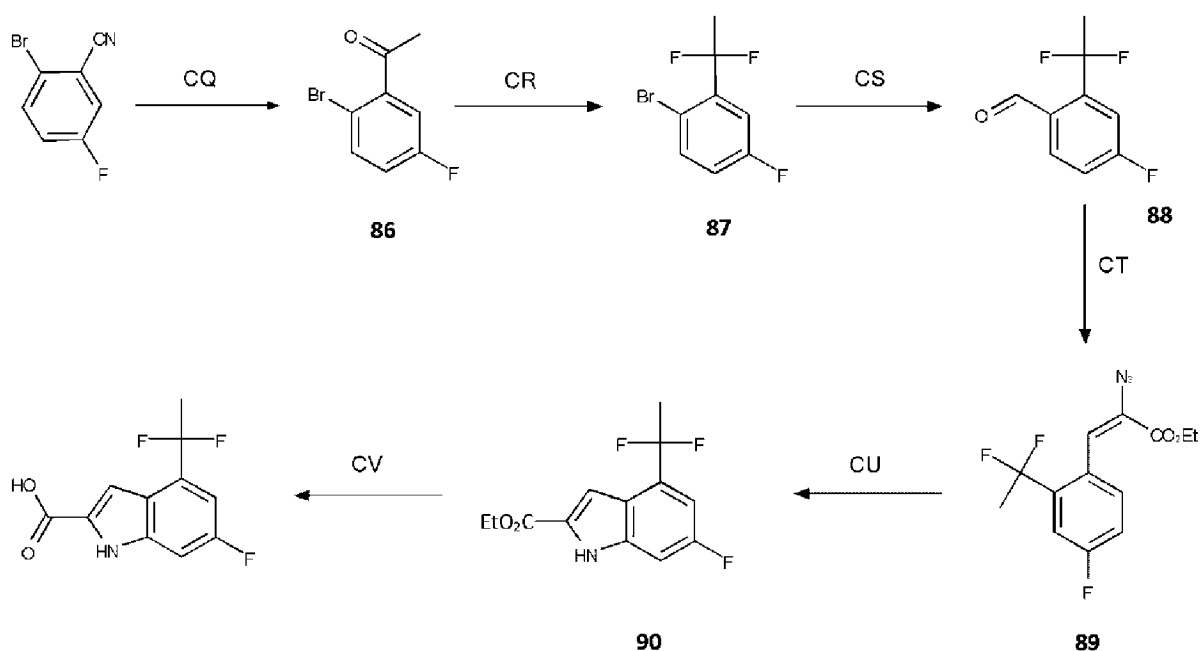
Получение 4-(дифторметил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Получали, как описано для 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, исходя из 2-бром-5-фторбензальдегида (общий выход 2,5%).

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

Получение 4-(1,1дифторэтил)-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 кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали, выливали в 2 н. хлористоводородную кислоту (100 мл), и разбавляли метанолом (100 мл). Органические растворители удаляли, и неочищенный продукт выпадал в осадок. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (гептан/дихлорметан), получая 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 48 дней при комнатной температуре; каждые 7 дней добавляли дополнительную порцию Morph-DAST (41 мл, 336 ммоль). После завершения реакции смесь осторожно добавляли по каплям к холодному насыщенному водному NaHCO_3 . Продукт экстрагировали этилацетатом, органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая соединение 87 в виде бесцветной жидкости (выход 37%).

Стадия CS: К охлажденному (-80°C) раствору соединения 87 (21,0 ммоль) в THF (150 мл) медленно добавляли 2,5М раствор $n\text{-BuLi}$ в гексане (10,0 мл, 25,0 ммоль $n\text{-BuLi}$). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли DMF (2,62 мл, 33,8 ммоль) и смесь перемешивали еще 1 час. Реакцию гасили насыщенным водным NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали Et_2O (3×150 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан 1:9), получая соединение 88 (выход 52%).

Стадия CT: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 88 (222 ммоль) и метилазидоацетата

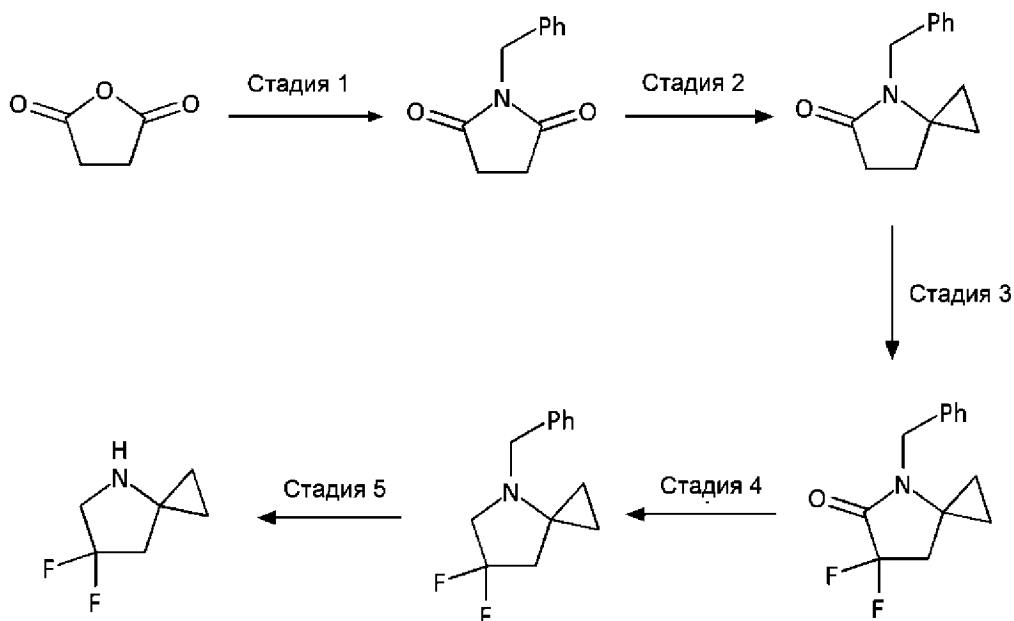
(59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C, а затем гасили ледяной водой. Полученную смесь перемешивали 10 минут. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой, получая соединение 89 в виде белого твердого вещества (выход 66%).

Стадия CU: Раствор соединения 89 (120 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат, получая соединение 90 (выход 70%).

Стадия CV: К раствору соединения 90 (4,40 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1 н. водный раствор LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1 н. водным NaHSO₄ (8 мл). Полученный остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТВА, получая 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (выход 95%).

Rt (Метод G) 1,26 мин, m/z 242 [MH]⁺

Получение 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана



Стадия 1: К раствору янтарного ангидрида (100 г, 1000 ммоль) в толуоле (3000 мл) добавляли бензиламин (107 г, 1000 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем нагревали с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка в течение 16 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, получая 1-бензилпирролидин-2,5-дион (170 г, 900 ммоль, выход 90%).

Стадия 2: К охлажденной (0°C) смеси 1-бензилпирролидин-2,5-диона (114 г, 600 ммоль) и Ti(Oi-Pr)₄ (170,5 г, 600 ммоль) в безводном THF (2000 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям 3,4М раствор этилмагнийбромида в THF (1200 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали 4 часа. Затем добавляли по каплям

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (170 г, 1200 ммоль), и раствор перемешивали в течение 6 часов. Смесь охлаждали (0°C) и добавляли 3 н. хлористоводородную кислоту (500 мл). Смесь дважды экстрагировали Et_2O , и объединенный органический экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-бензил-4-азаспиро[2.4]гептан-5-он (30,2 г, 150 ммоль, выход 25%).

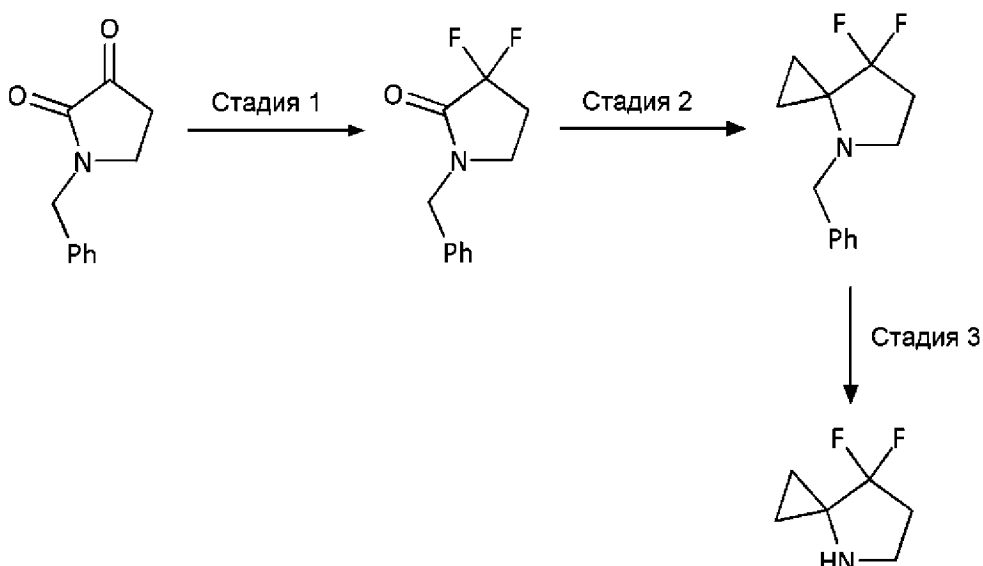
Стадия 3: К охлажденному (-78°C) раствору 4-бензил-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (34,2 г, 170 ммоль) в безводном THF (1000 мл) в атмосфере аргона добавляли LiHMDS в THF (1,1М раствор, 240 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли по каплям раствор N-фторбензолсульфонимида (75,7 г, 240 ммоль) в THF (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Затем смесь повторно охлаждали (-78°C) и добавляли LiHMDS (1,1 М раствор в THF, 240 ммоль).

Раствор перемешивали в течение 1 часа, а затем добавляли по каплям N-фторбензолсульфонимид (75,7 г, 240 ммоль) в THF (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (300 мл) и дважды экстрагировали Et_2O . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией, получая 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-5-он (18 г, 75,9 ммоль, выход 45%).

Стадия 4: К раствору подогретого (40°C) $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (3,42 г, 45 ммоль) в THF (200 мл) добавляли по каплям 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-5-он (11,9 г, 50 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 часов при 40°C , а затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли по каплям воду (50 мл), и смесь экстрагировали Et_2O (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, разбавляли 10% раствором HCl в диоксане (50 мл) и выпаривали при пониженном давлении, получая 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (3 г, 13,4 ммоль, выход 27%).

Стадия 5: 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (2,68 г, 12 ммоль) и гидроксид палладия (0,5 г) в метаноле (500 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение 24 часов. Смесь фильтровали, а затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (0,8 г, 6,01 ммоль, выход 50%).

Получение 7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана

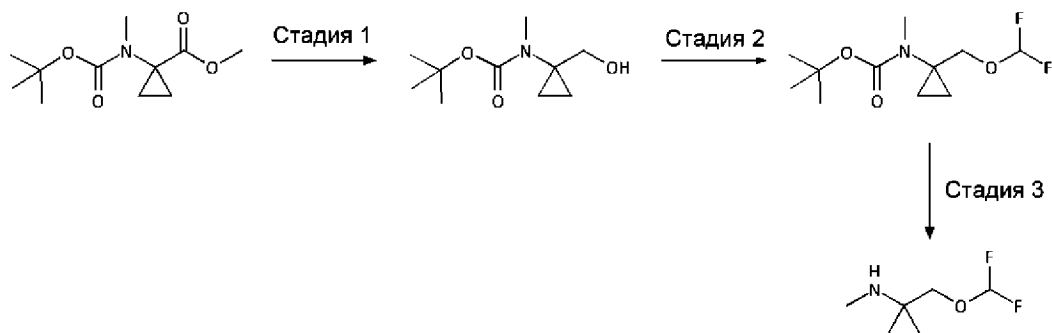


Стадия 1: К охлажденному (0°C) раствору 1- бензилпирролидин-2,3-диона (8 г, 42,3 ммоль) в DCM (100 мл) в течение 30 минут добавляли по каплям DAST (20,4 г, 127 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили, добавляя по каплям насыщенный NaHCO_3 . Органический слой отделяли, а водную фракцию дважды экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2-он (26,0 ммоль, выход 61%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: К раствору неочищенного 1-бензил-3,3-дифторпирролидин-2-она (5,5 г, 26 ммоль) и $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ (23,4 мл, 78 ммоль) в THF (300 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям 3,4М раствор EtMgBr в 2-МеTHF (45,8 мл, 156 ммоль). После перемешивания в течение 12 часов, добавляли воду (10 мл), получая указанное соединение в виде белого осадка. Осадок промывали МТВЕ (3 x 50 мл). Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (гексан- EtOAc 9:1), получая 4-бензил-7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (1,3 г, 5,82 ммоль, выход 22%) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 3: 4-бензил-7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (0,55 г, 2,46 ммоль) растворяли в растворе CHCl_3 (1 мл) и MeOH (20 мл) и добавляли Pd/C (0,2 г, 10%). Эту смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 5 часов, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая 7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан (0,164 г, 1,23 ммоль, выход 50%)

Синтез 1-[(диформетокси)метил]-N-метилциклопропан-1-амина



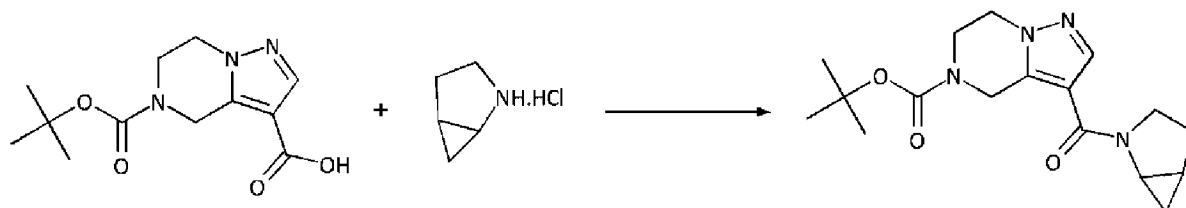
Стадия 1: К раствору метил-1-((третбутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (1,05 г, 4,58 ммоль) в безводном THF (5 мл) в атмосфере N_2 добавляли боргидрид лития (1,259 мл, 4М в THF, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляли сульфат натрия и воду, затем смесь фильтровали через слой сульфата натрия, который промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали, получая трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамат в виде белого твердого вещества (0,904 г, выход 95%).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-(1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамата (0,100 г, 0,497 ммоль) и (бромдиформетил)триметилсилана (0,155 мл, 0,994 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавили одну каплю раствора ацетата калия (0,195 г, 1,987 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 40 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном и водой, органический слой отделяли и концентрировали. После очистки методом флэш-хроматографии (20% этилацетат в гептане) получили трет-бутил-N-{1[(диформетокси)метил]циклопропил}-N-метилкарбамат в виде бесцветного масла (0,058 г, выход 46%).

Стадия 3: К трет-бутил-(1-((диформетокси)-метил)циклопропил)(метил)карбамату (0,058 г, 0,231 ммоль) добавляли HCl в диоксане (4М раствор, 2 мл, 8,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем концентрировали, получая желаемый продукт, который использовали без дополнительной очистки.

LC-MS: m/z 152,2 ($M+H$)⁺

Синтез трет-бутил-3-{бицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[1,5-а]пиазин-5-карбоксилата

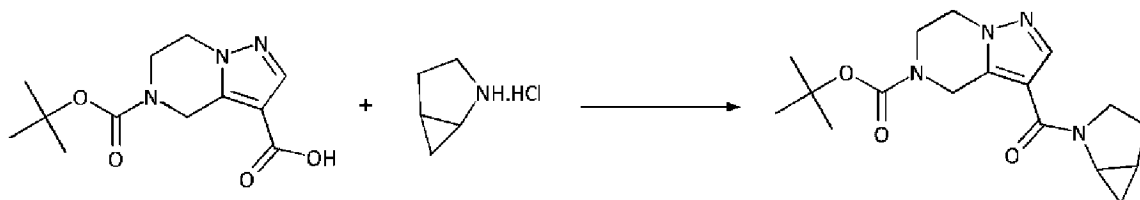


К перемешиваемому раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пирозоло[1,5-а]пиазин-3-карбоновой кислоты (535,0 мг, 2,0 ммоль) и триэтиламина

(445,37 мг, 4,4 ммоль, 610,0 мкл) в безводном DMF (20 мл) добавляли одной порцией НАТУ (836,76 мг, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли гидрохлорид 2-азабицикло[3.1.0]гексана (239,26 мг, 2,0 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (70 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (286,4 мг, 861,62 мкмоль, выход 43,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 0,63 (м, 1H), 0,98 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,75 (м, 0H), 1,87 (м, 1H), 2,07 (м, 0H), 3,32 (м, 1H), 3,69 (м, 4H), 4,12 (с, 3H), 4,75 (м, 3H), 7,89 (м, 1H).

Синтез трет-бутил-3-{6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата

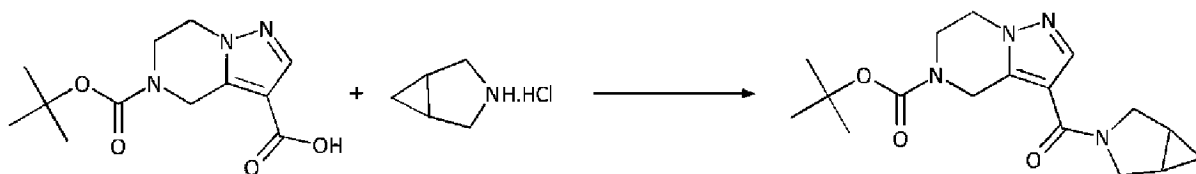


К охлажденному (-5°C) раствору 5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (45,86 мг, 171,56 мкмоль) и 2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазина (30,12 мг, 171,56 мкмоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли 4-метилморфолин (17,7 мг, 174,99 мкмоль, 20,0 мкл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 4-метилморфолин (17,7 мг, 174,99 мкмоль, 20,0 мкл) и 6,6-дифтор-2-азабицикло[3.1.0]гексан-4-метилбензол-1-сульфонат (50,0 мг, 171,64 мкмоль). Перемешивание продолжали в течение 1 часа, затем смесь оставляли при комнатной температуре на 10 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (70 мл) и водой (150 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 50 мл) и насыщенным раствором соли, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-{6,6-дифтор[3.1.0]гексан-2-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат.

^1H ЯМР (d6-DMSO), δ 3,02 (д, 3H), 7,27 (т, 1H), 7,37 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,06 (д, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,72 (д, 1H), 12,50 (с, 1H), 12,86 (с, 1H).

LC-MS (m/z): 268,2.

Синтез трет-бутил-3-{бицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата

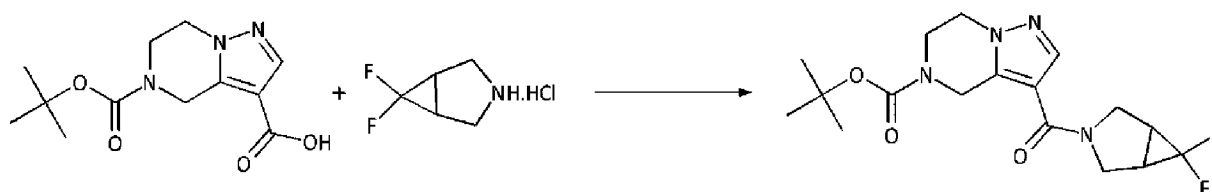


При комнатной температуре в безводном DMF (5 мл) смешивали 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (250,0 мг, 935,34 мкмоль), HATU (391,22 мг, 1,03 ммоль) и триэтиламин (236,62 мг, 2,34 ммоль, 330,0 мкл), и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. К смеси добавляли гидрохлорид 3-азабицикло[3.1.0]гексана (123,05 мг, 1,03 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (152,0 мг, 457,28 мкмоль, выход 48,9%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 0,03 (м, 1H), 0,69 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,55 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,80 (м, 4H), 4,10 (м, 2H), 4,68 (м, 1H), 4,74 (м, 2H), 7,81 (с, 1H).

LC-MS (m/z): 333,2.

Трет-бутил-3-{6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат

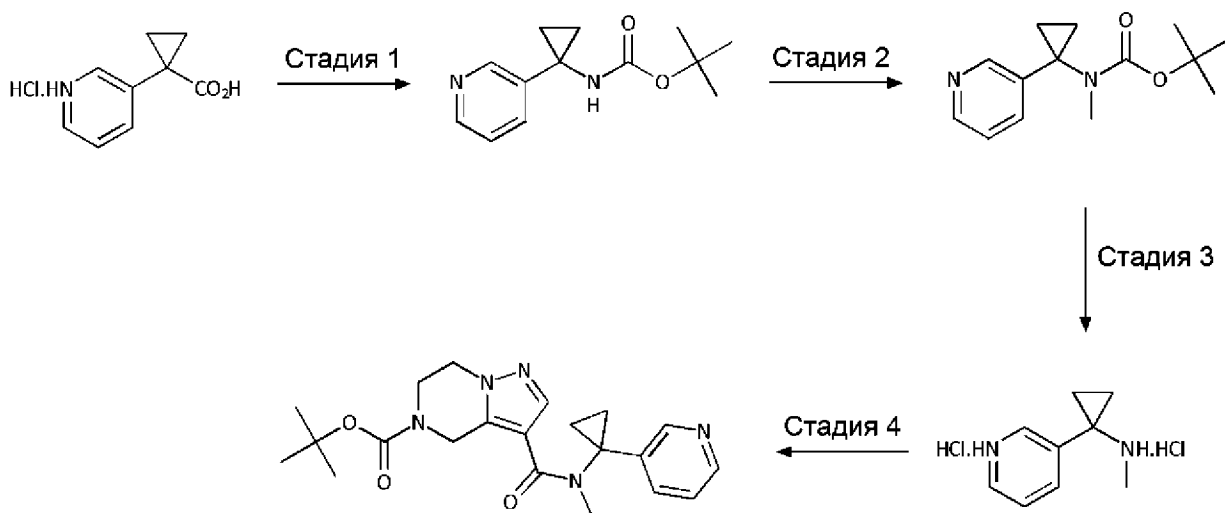


При комнатной температуре в безводном DMF (5 мл) смешивали 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (250,0 мг, 935,34 мкмоль), HATU (391,26 мг, 1,03 ммоль) и триэтиламин (236,65 мг, 2,34 ммоль, 330,0 мкл), и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. К смеси добавляли гидрохлорид 6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексана (160,08 мг, 1,03 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь распределяли между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (173,0 мг, 469,63 мкмоль, выход 50,2%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 1,43 (с, 9H), 2,67 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 4,11 (м, 3H), 4,69 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 7,87 (с, 1H).

LC-MS: m/z 369,2

Синтез трет-бутил-3-{метил-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата



Стадия 1: К раствору гидрохлорида 1-(пиридин-3-ил)-циклопропан-1-карбоновой кислоты (498,46 мг, 2,5 ммоль) в смеси толуола (30 мл) и трет-БуОН (10 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (687,14 мг, 2,5 ммоль) и триэтиламин (631,62 мг, 6,24 ммоль, 870,0 мкл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат промывали водой (3 x 10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме, получая трет-бутил-N-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]карбамат (250,0 мг, 95,0% чистота 1,01 ммоль, выход 40,6%) в виде светло-коричневого масла.

Стадия 2: В безводном DMF (5 мл) суспендировали гидрид натрия (154,24 мг, 6,43 ммоль) и затем охлаждали до 0°C . Добавляли по каплям раствор трет-бутил-N-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]карбамата (1,51 г, 6,43 ммоль) в безводном DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали до прекращения выделения газа. Добавляли по каплям иодметан (1,0 г, 7,07 ммоль, 440,0 мкл) при той же температуре. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль по ^1H ЯМР) реакционную смесь выливали в воду. Полученную смесь дважды экстрагировали МТВЕ (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая трет-бутил-N-метил-N-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]карбамат (1,1 г, 4,43 ммоль, выход 68,9%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

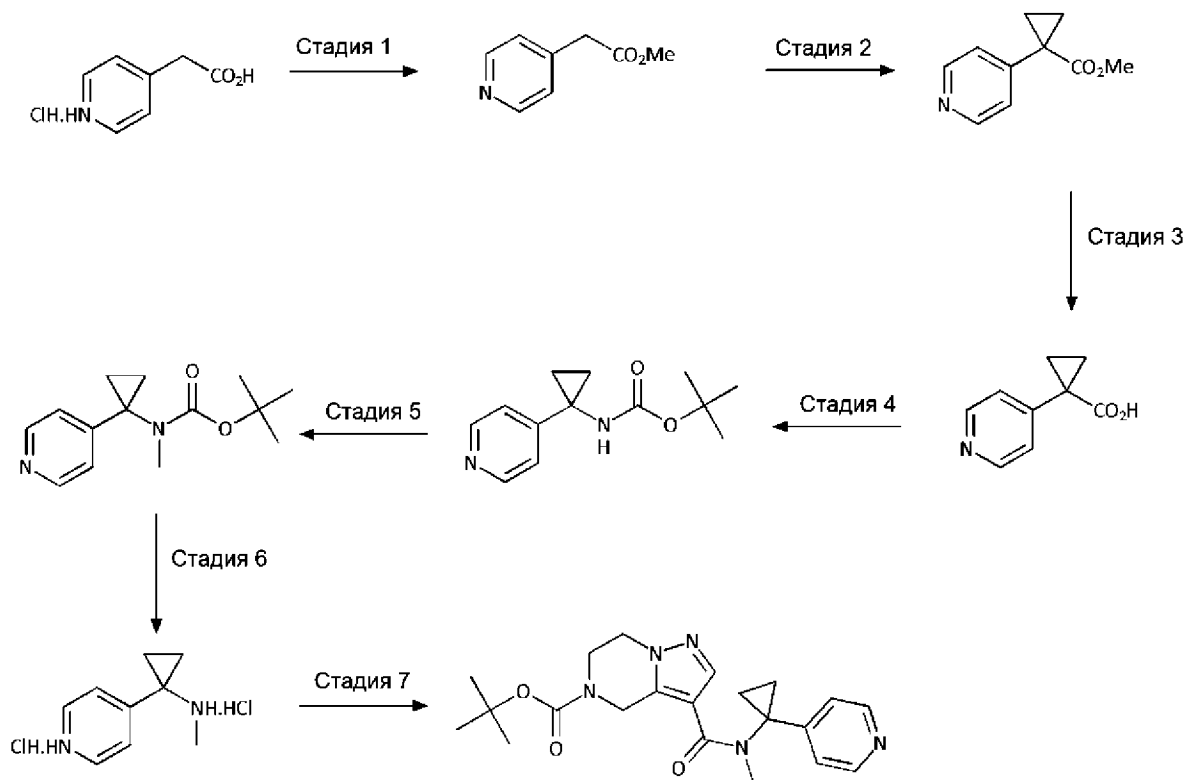
Стадия 3: К раствору трет-бутил-N-метил-N-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]карбамата (1,1 г, 4,43 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 25°C . После завершения реакции (контроль по ^1H ЯМР или LC-MS) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали с МТВЕ и собирали с помощью фильтрации, затем сушили в вакууме при 40°C , получая дигидрохлорид N-метил-1-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-амин (900,0 мг, чистота 95,0%, 3,87 ммоль, выход 87,2%).

Стадия 4: К перемешиваемому раствору дигидрохлорида N-метил-1-(пиридин-3-ил)циклопропан-1-амин (398,89 мг, 1,8 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (482,15 мг, 1,8 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли НАТУ (891,67 мг, 2,35 ммоль) и триэтиламин (638,88 мг, 6,31 ммоль, 880,0 мкл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выливали в воду и экстрагировали МТВЕ (2 x 15 мл). Объединенные органические фракции трижды промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-метил-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]карбамоил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (230,0 мг, чистота 82,0%, 474,5 мкмоль, выход 26,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 1,41 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,56 (м, 2H), 3,07 (м, 3H), 3,82 (м, 2H), 4,07 (м, 2H), 4,75 (м, 2H), 6,99 (м, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,48 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,44 (с, 1H).

LC-MS: m/z 398,2.

Синтез трет-бутил-3-{метил-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата



Стадия 1: Гидрохлорид 2-(пиридин-4-ил)уксусной кислоты (5,0 г, 28,8 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), затем добавляли H_2SO_4 (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Удаляли MeOH, получая остаток, который тщательно нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , а затем экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл). Органические экстракты объединяли, сушили и концентрировали, получая метил-2-(пиридин-4-ил)ацетат (4,0 г, чистота 95,0%, 25,14

ммоль, выход 87,3%) в виде желтого масла, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: Метил-2-(пиридин-4-ил)ацетат (4,0 г, 26,46 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли по каплям к охлажденной (0°C) суспензии гидрида натрия (825,52 мг, 34,4 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, а затем обрабатывали 1,2-дибромэтаном (6,46 г, 34,4 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали, фильтрат концентрировали. Полученное масло растирали с гексаном, получая метил-1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксилат (2,3 г, 12,98 ммоль, выход 49,1%) в виде твердого вещества.

Стадия 3: Метил-1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоксилат (2,3 г, 12,98 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), и к полученному раствору добавляли раствор гидроксида натрия (778,67 мг, 19,47 ммоль) в воде (20 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 20 часов. MeOH удаляли выпариванием, и водный остаток нейтрализовали хлористоводородной кислотой (до pH 7) при охлаждении льдом. Смесь концентрировали досуха, остаток трижды растирали с CHCl₃, и объединенные фильтраты концентрировали досуха, получая гидрохлорид 1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 10,02 ммоль, выход 77,2%).

Стадия 4: К раствору 1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-карбоновой кислоты (599,43 мг, 3,67 ммоль) в смеси толуола (30 мл) и трет-BuOH (10 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (1,01 г, 3,67 ммоль) и триэтиламин (929,28 мг, 9,18 ммоль, 1,28 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали и фильтровали. Фильтрат промывали водой (3 x 10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая трет-бутил-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]карбамат (300,0 мг, 1,28 ммоль, выход 34,9%) в виде светло-коричневого масла. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Гидрид натрия (94,22 мг, 3,93 ммоль) суспендировали в DMF (5 мл) и затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям раствор трет-бутил-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]карбамата (919,93 мг, 3,93 ммоль) в DMF (5 мл). Полученную смесь перемешивали до прекращения выделения газа. При той же температуре добавляли по каплям иодметан (613,04 мг, 4,32 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение ночи. После израсходования исходного материала (контроль по ¹H ЯМР) реакционную смесь выливали в воду. Смесь дважды экстрагировали MTBE (50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая трет-бутил-N-метил-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]карбамат (900,0 мг, чистота 98,0%, 3,55 ммоль, выход 90,5%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

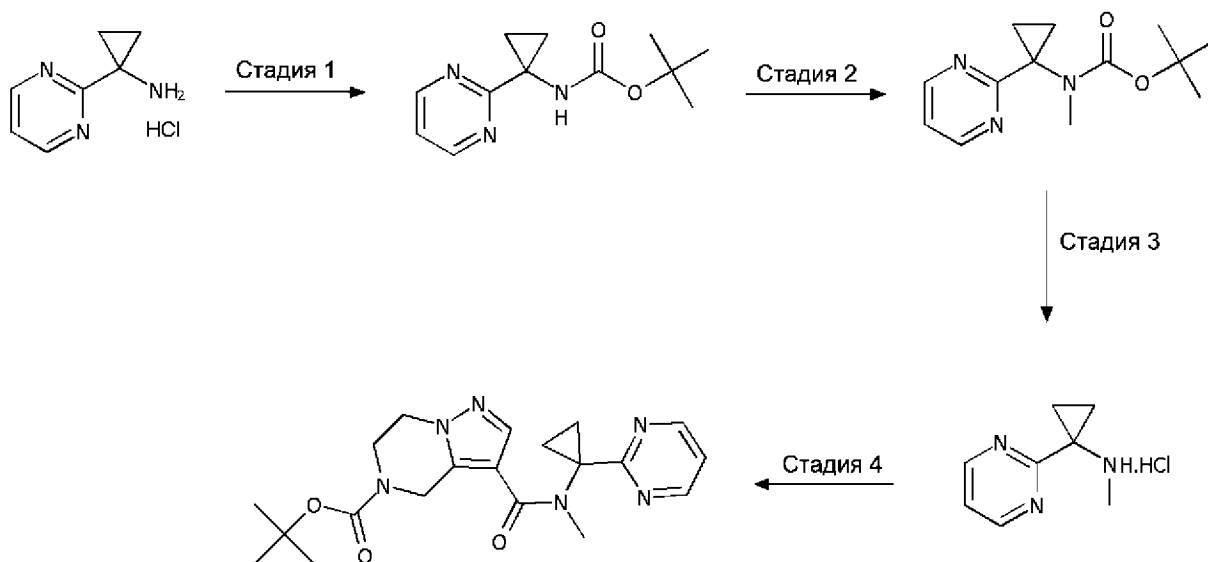
Стадия 6: К раствору трет-бутил-N-метил-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]карбамата (900,0 мг, 3,62 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (2 мл), и полученный раствор перемешивали 12 часов при 25°C. После завершения реакции (контроль по ^1H ЯМР) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт обрабатывали МТВЕ и собирали фильтрованием, затем сушили в вакууме при 40°C, получая дигидрохлорид N-метил-1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-амин (600,0 мг, 2,71 ммоль, выход 74,9%).

Стадия 7: К перемешиваемому раствору N-метил-1-(пиридин-4-ил)циклопропан-1-амин (600,0 мг, 2,71 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (724,91 мг, 2,71 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (1,34 г, 3,53 ммоль) и триэтиламин (960,55 мг, 9,49 ммоль, 1,32 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выливали в воду и экстрагировали МТВЕ (3 x 15 мл). Объединенные органические фракции трижды промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-метил-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]карбамоил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (169,0 мг, 425,19 мкмоль, выход 15,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 1,38 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,60 (м, 3H), 3,03 (м, 3H), 3,71 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 4,06 (м, 2H), 4,75 (м, 2H), 6,92 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 8,52 (м, 2H).

LC-MS: m/z 398,4

Синтез трет-бутил-3-{метил-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата



Стадия 1: К охлажденной (0°C) суспензии 1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-аминогидрохлорида (996,43 мг, 5,81 ммоль) в безводном DCM (30 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,27 г, 5,81 ммоль). Затем добавляли по каплям триэтиламин (646,14 мг, 6,39 ммоль, 890,0 мкл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и разбавляли водой (5 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой,

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]карбамат (1,17 г, 4,97 ммоль, выход 85,7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]карбамата (499,99 мг, 2,13 ммоль) в безводном DMF (4 мл) добавляли гидрид натрия (127,49 мг, 5,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем охлаждали до 0°C. Добавляли иодметан (603,26 мг, 4,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в насыщенный солевой раствор, а затем экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-N-метил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]карбамат (400,0 мг, 1,6 ммоль, выход 75,5%) в виде желтого твердого вещества.

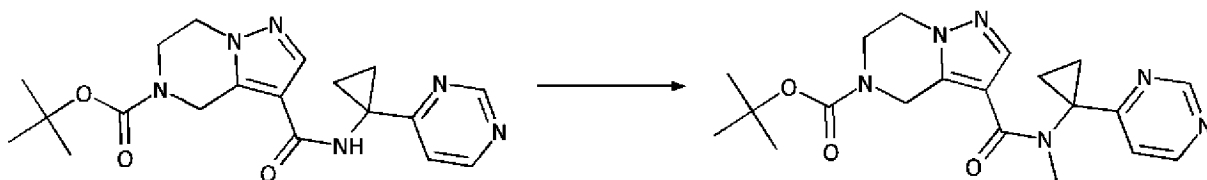
Стадия 3: К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-метил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]карбамата (400,0 мг, 1,6 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли 4M HCl в диоксане. (2 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали, остаток растирали с гексаном и отфильтровывали, получая гидрохлорид N-метил-1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амин (280,0 мг, 1,51 ммоль, выход 94%) в виде серого твердого вещества.

Стадия 4: К охлажденному (0°C) раствору HATU (573,46 мг, 1,51 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (403,11 мг, 1,51 ммоль) в DMF (3 мл) последовательно добавляли по каплям гидрохлорид N-метил-1-(пиримидин-2-ил)циклопропан-1-амин (280,0 мг, 1,51 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (779,69 мг, 6,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавляли насыщенным соевым раствором. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-метил-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]карбамоил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (332,9 мг, 835,47 мкмоль, выход 55,4%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 1,43 (с, 9H), 1,57 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 3,31 (м, 2H), 3,71 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 4,03 (м, 2H), 4,12 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 6,78 (с, 1H), 7,36 (т, 1H), 8,78 (д, 2H).

LC-MS: m/z 399,2

Синтез трет-бутил-3-{метил-[1-(пиримидин-4-ил)циклопропил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата

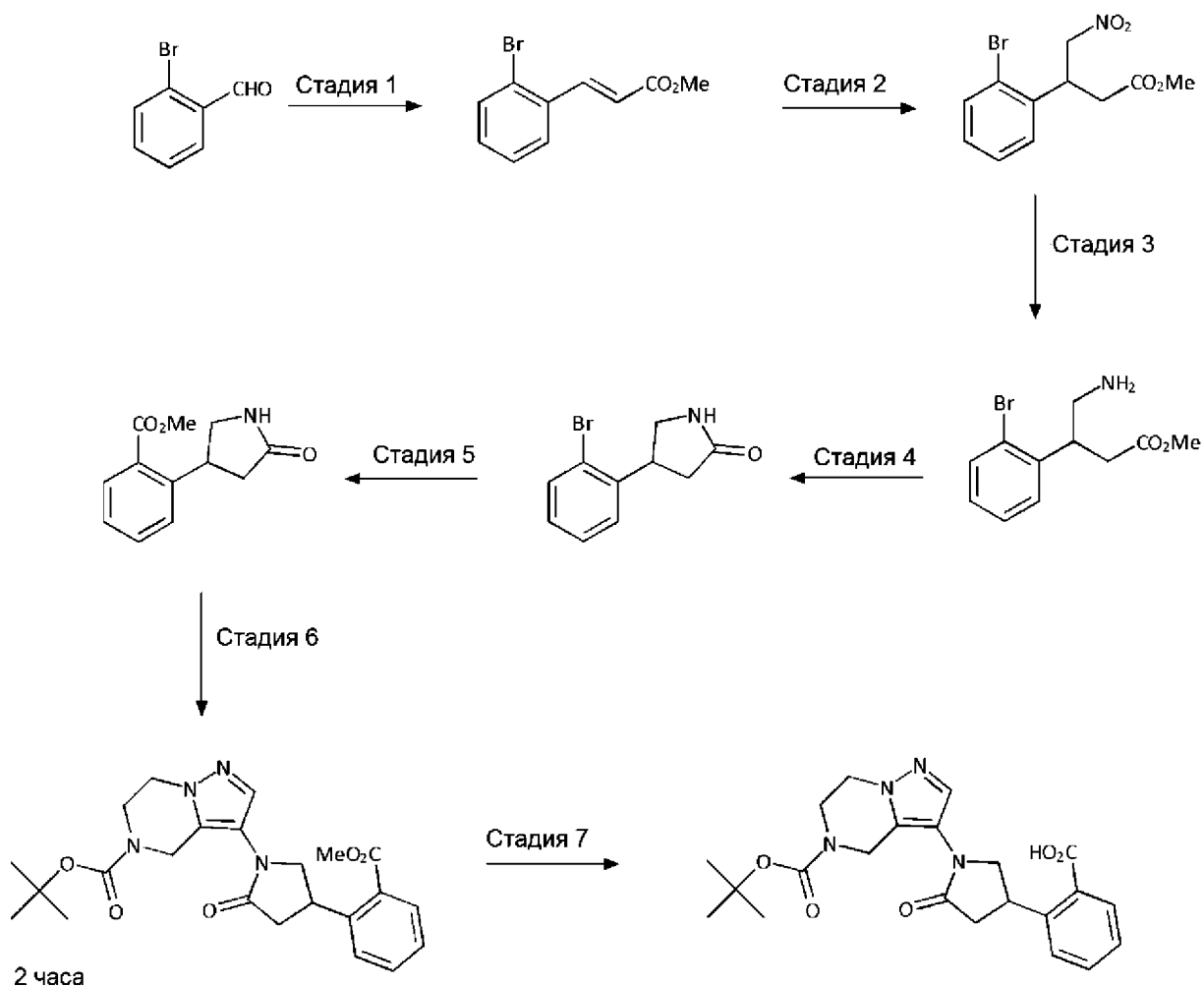


К раствору трет-бутил-3-[1-(пиримидин-4-ил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (58,0 мг, 150,87 мкмоль) в DMF (5 мл) добавляли одной порцией гидрид натрия (12,07 мг, 502,94 мкмоль). После прекращения выделения газа добавляли иодметан (22,49 мг, 158,43 мкмоль, 10,0 мкл), и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органические фазы промывали водой (30 мл) и насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме, получая неочищенный продукт, который очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-метил-[1-(пиримидин-4-ил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (20,0 мг, 50,19 мкмоль, выход 33,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,96 (с, 2H), 7,52 (м, 1H), 7,69 (м, 2H), 7,78 (м, 1H).

LC-MS: m/z 399,2

Синтез 2-(1-{5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил}-5-окспирролидин-3-ил)бензойной кислоты



Стадия 1: Смешивали в DCM (10 мл) 2-бромбензальдегид (10,0 г, 54,05 ммоль) и метил-2-(трифенил-лямбда-5-фосфанилиден)ацетат (18,07 г, 54,05 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь упаривали досуха. Остаток растирали с гексаном. Все нерастворимые материалы отфильтровывали, и фильтрат упаривали досуха, получая неочищенный метил-(2E)-3-(2-бромфенил)проп-2-еноат (12,5 г, 51,85 ммоль, выход 95,9%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: К раствору метил-(2E)-3-(2-бромфенил)проп-2-еноата (12,5 г, 51,85 ммоль) в нитрометане (50 мл) добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,19 г, 10,37 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. После израсходования исходного материала (контроль по Н ЯМР) полученную смесь упаривали досуха, получая неочищенный метил-3-(2-бромфенил)-4-нитробутаноат (13,0 г, 43,03 ммоль, выход 83%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Метил-3-(2-бромфенил)-4-нитробутаноат (18,0 г, 59,58 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (150 мл). К раствору при охлаждении на водяной бане порциями добавляли цинк (19,48 г, 297,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Все нерастворимые материалы отфильтровывали. Фильтрат концентрировали досуха, получая неочищенный метил-4-амино-3-(2-

бромфенил)бутаноат (10,0 г, 30,1 ммоль, выход 50,5%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: Продукт с предыдущей стадии (10,0 г, 30,1 ммоль) смешивали с гидрокарбонатом натрия (12,64 г, 150,52 ммоль) в метаноле (100 мл), и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После израсходования исходного материала полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток распределяли между H_2O (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией, получая 4-(2-бромфенил)пирролидин-2-он (4,3 г, 17,91 ммоль, выход 59,5%).

Стадия 5: 4-(2-бромфенил)пирролидин-2-он (4,3 г, 17,91 ммоль) карбонилировали в MeOH (100 мл) при температуре 130°C и в атмосфере CO при давлении 50 атм с катализатором $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. После израсходования исходного материала (контроль по TLC) полученную смесь упаривали, и остаток распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензоат (2,5 г, 11,4 ммоль, выход 63,7%).

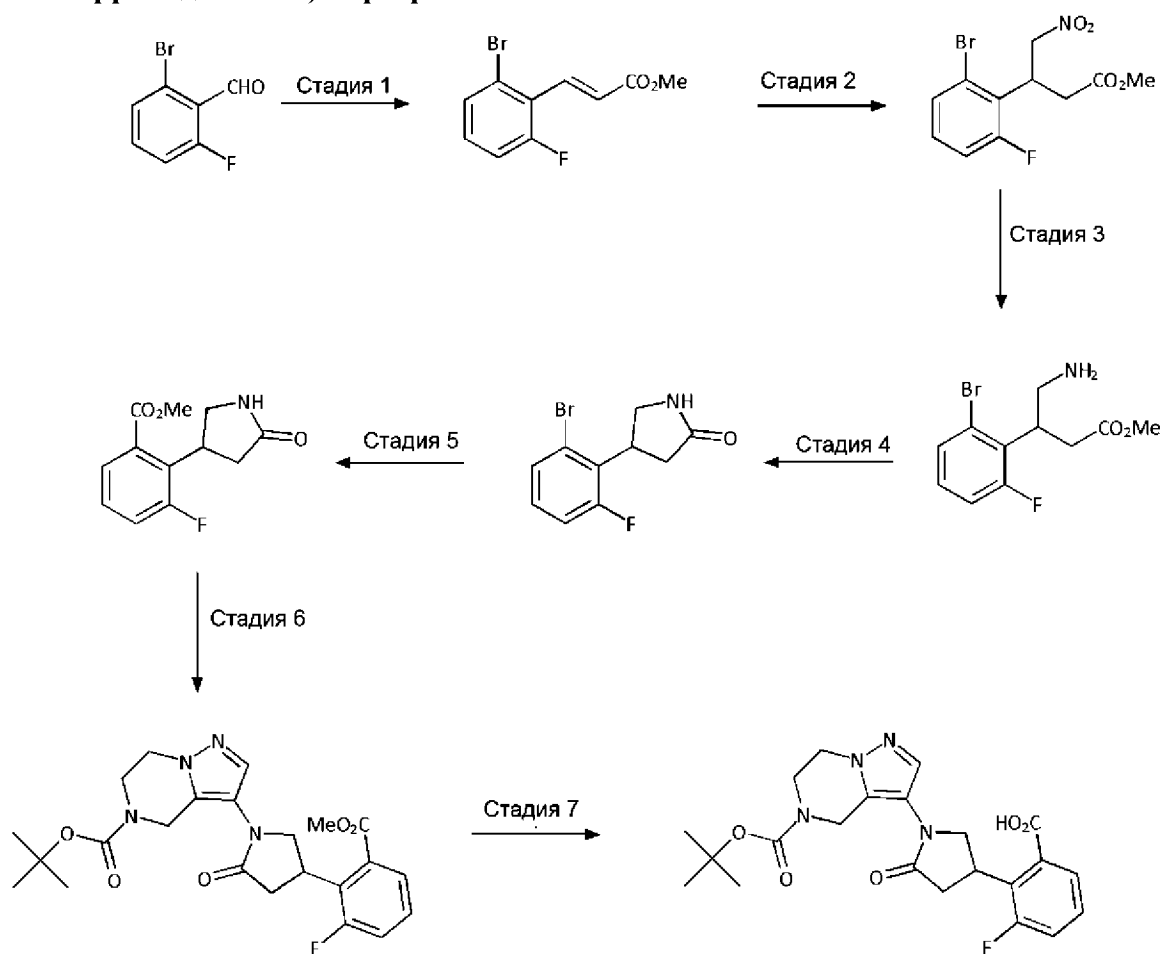
Стадия 6: Метил-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензоат (999,9 мг, 4,56 ммоль), трет-бутил-3-иод-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (1,59 г, 4,56 ммоль), трикалия фосфат (2,42 г, 11,4 ммоль), 1-Н,2-Н-диметилциклогексан-1,2-диамин (32,44 мг, 228,04 мкмоль) и иодид меди (I) (21,72 мг, 114,02 мкмоль) помещали в пробирку с магнитной мешалкой. Добавляли сухой диоксан (20 мл). Через смесь барботировали аргон в течение 5 минут. Пробирку герметично закрывали и полученную смесь нагревали при 110°C в течение 12 часов. Полученный раствор концентрировали досуха и остаток очищали колоночной хроматографией, получая трет-бутил-3-4-[2-(метоксикарбонил)фенил]-2-оксопирролидин-1-ил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (570,0 мг, 1,29 ммоль, выход 28,4%).

Стадия 7: Трет-бутил-3-4-[2-(метоксикарбонил)фенил]-2-оксопирролидин-1-ил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (570,16 мг, 1,29 ммоль) растворяли в безводном MeOH (5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (271,58 мг, 6,47 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения (контроль по LCMS). Полученную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Водный слой собирали и подкисляли водным NaHSO_4 до pH 5. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-(1-5-[(трет-бутокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил-5-оксопирролидин-3-ил)бензойную кислоту (156,4 мг, 366,73 мкмоль, выход 28,3%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,42 (м, 9H), 2,57 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 4,07 (м, 3H), 4,43 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,56 (м, 3H), 7,79 (м, 1H), 12,86 (уш. с, 1H).

LC-MS: m/z 427,2

Синтез 2-(1-{5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-ил}-5-окспирролидин-3-ил)-3-фторбензойной кислоты



Стадия 1: Смешивали в DCM (200 мл) 2-бром-6-фторбензальдегид (10,0 г, 49,26 ммоль) и метил-2-(трифенил-лямбда-5-фосфанилиден)ацетат (17,29 г, 51,72 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали досуха. Остаток растирали с гексаном. Все нерастворимые материалы отфильтровывали, и фильтрат упаривали досуха, получая неочищенный метил-(2E)-3-(2-бром-6-фторфенил)проп-2-еноат (13,0 г, 50,18 ммоль, выход 101,9%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: К раствору метил-(2E)-3-(2-бром-6-фторфенил)проп-2-еноата (13,0 г, 50,18 ммоль) в нитрометане (50 мл) добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (577,95 мг, 5,02 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. После использования исходного материала (контроль по Н ЯМР) полученную смесь упаривали досуха, получая неочищенный метил-3-(2-бром-6-фторфенил)-4-нитробуаноат (17,0 г, 53,11 ммоль, выход 105,8%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: Метил-3-(2-бром-6-фторфенил)-4-нитробуаноат (16,0 г, 49,98 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (150 мл). Затем при охлаждении на водяной бане порциями добавляли цинк (16,35 г, 249,91 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи. Все нерастворимые материалы отфильтровывали. Фильтрат упаривали досуха, получая неочищенный продукт (15,0 г, 42,83 ммоль, выход 85,7%), который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: Продукт с предыдущей стадии (15,0 г, 42,84 ммоль) смешивали с гидрокарбонатом натрия в метаноле (100 мл), и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После израсходования исходного материала полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали. Остаток распределяли между H_2O (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией, получая 4-(2-бром-6-фторфенил)пирролидин-2-он (3,5 г, 13,56 ммоль, выход 31,7%).

Стадия 5: 4-(2-бром-6-фторфенил)пирролидин-2-он (3,5 г, 13,56 ммоль) карбонилировали в MeOH (100 мл) при температуре 130°C и в атмосфере CO при давлении 50 атм с катализатором $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. После израсходования исходного материала (контроль по TLC) полученную смесь концентрировали, и остаток распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Органический слой собирали, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая смесь метил-3-фтор-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензоата (1,5 г, 6,32 ммоль, выход 46,6%) и соответствующей бензойной кислоты. Полученную смесь использовали далее без очистки.

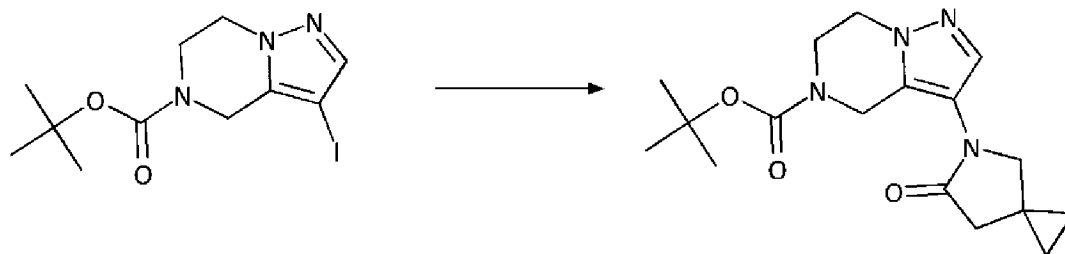
Стадия 6: Метил-3-фтор-2-(5-оксопирролидин-3-ил)бензоат (1,0 г, 4,22 ммоль), трет-бутил-3-иодо-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (1,47 г, 4,22 ммоль), трикалия фосфат (2,24 г, 10,54 ммоль), 1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (29,99 мг, 210,8 мкмоль) и иодид меди (I) (20,07 мг, 105,4 мкмоль) помещали в пробирку с магнитной мешалкой. Добавляли сухой диоксан (20 мл). Через смесь барботировали аргон в течение 5 минут. Пробирку закрывали, и полученную смесь нагревали при 110°C в течение 12 часов. Полученный раствор упаривали досуха, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, получая трет-бутил-3-4-[2-фтор-6-(метоксикарбонил)фенил]-2-оксопирролидин-1-ил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (650,0 мг, 1,42 ммоль, выход 33,6%).

Стадия 7: Трет-бутил-3-4-[2-фтор-6-(метоксикарбонил)фенил]-2-оксопирролидин-1-ил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (649,88 мг, 1,42 ммоль) растворяли в безводном MeOH (5 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (297,41 мг, 7,09 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. После израсходования исходного материала смесь упаривали досуха. Остаток растворяли в H_2O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Водный слой собирали и подкисляли нас. водн. NaHSO_4 до pH 5. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2-(1-5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил-5-оксопирролидин-3-ил)-3-фторбензойную кислоту (123,0 мг, 276,74 мкмоль, выход 19,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 1,44 (с, 9H), 2,61 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,81 (м, 2H), 4,08 (м, 3H), 4,56 (м, 1H), 4,59 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,56 (м, 2H), 13,46 (с, 1H).

LC-MS: m/z 445,0.

Синтез **трет-бутил-3-{6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**

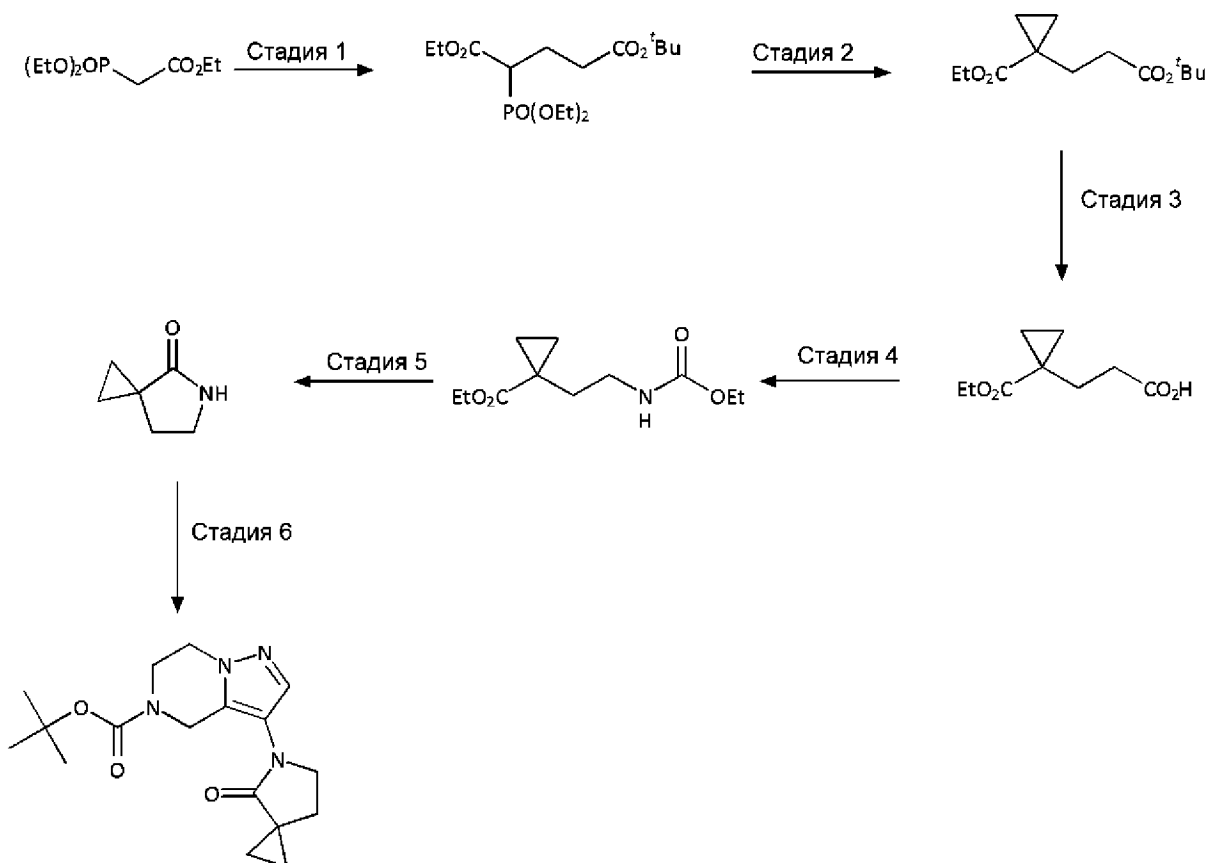


Смесь трет-бутил-3-иод-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,0 г, 2,86 ммоль), 5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (477,47 мг, 4,3 ммоль), иодида меди (I) (38,18 мг, 200,48 мкмоль), трикалия фосфата (1,22 г, 5,73 ммоль) и метил-[2-(метиламино)этил]амин (35,35 мг, 400,97 мкмоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере аргона нагревали при 130°C в течение 8 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (800,0 мг, чистота 12,0%, 288,81 мкмоль, выход 10,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 0,68 (с, 4H), 1,43 (с, 9H), 2,45 (с, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,79 (т, 2H), 4,07 (т, 2H), 4,58 (с, 2H), 7,54 (с, 1H).

LC-MS: m/z 333,4.

Синтез **трет-бутил-3-{4-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**



Стадия 1: Гидрид натрия (7,01 г, 291,96 ммоль) суспендировали в THF (150 мл) в атмосфере аргона. При комнатной температуре добавляли этил-2-(диэтилфосфо)ацетат (30,0 г, 133,81 ммоль) в THF (50 мл). Через 90 минут раствор становился гомогенным, и медленно добавляли трет-бутилакрилат (17,15 г, 133,81 ммоль) в THF (50 мл). После завершения добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осторожно гасили водным NH_4Cl (10 мл) и концентрировали. Остаток распределяли между H_2O (25 мл) и МТВЕ (50 мл), и водный слой экстрагировали МТВЕ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили и концентрировали, получая 5-трет-бутил-1-этил-2-(диэтилфосфо)пентандиоат (43,0 г, чистота 80,0%, 97,63 ммоль, выход 73%). Продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: Гидрид натрия (7,99 г, 332,82 ммоль) суспендировали в безводном толуоле (150 мл) в атмосфере аргона в колбе, снабженной конденсатором типа Дьюара. Добавляли через шприц в течение 20 минут 5-трет-бутил-1-этил-2-(диэтилфосфо)пентандиоат (43,0 г, 122,03 ммоль) в толуоле (120 мл) с сопутствующим выделением газа. После 2 часов перемешивания при 23°C реакционная смесь стала гомогенной, и ее охлаждали на ледяной бане в течение 30 минут перед добавлением оксирана. В конденсатор типа Дьюара загружали сухой лед и ацетон, и в реакционную смесь через канюлю вводили оксид этилена (11,83 г, 268,47 ммоль), предварительно сконденсированный в отдельной колбе. Содержимое колбы слегка кипятили с обратным

холодильником (температура бани 40°C) в течение 3 часов, а затем охлаждали до 23°C и гасили осторожным добавлением водного NH_4Cl (70 мл, 1 н.) и H_2O (50 мл). Водные слои экстрагировали МТВЕ (3 x 70 мл), органические слои объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный продукт перегоняли при пониженном давлении (60-65°C при 0,5 мм рт. ст.), получая этил-1-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]циклопропан-1-карбоксилат (5,0 г, чистота 50,0%, 10,32 ммоль, выход 8,5%).

Стадия 3: Этил-1-[3-(трет-бутокси)-3-оксопропил]циклопропан-1-карбоксилат (3,0 г, 12,38 ммоль) растворяли в 2,2,2-трифторуксусной кислоте (16,94 г, 148,55 ммоль, 11,47 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов. После охлаждения смеси до комнатной температуры CF_3COOH удаляли в вакууме. После упаривания досуха остаток растворяли в нас. NaHCO_3 (15 мл), промывали CH_2Cl_2 (2 x 25 мл), подкисляли (pH 2) лимонной кислотой и дважды экстрагировали CH_2Cl_2 (25 мл). Органический слой промывали водой (30 мл), сушили (над Na_2SO_4) и упаривали при пониженном давлении, получая 3-[1-(этоксикарбонил)циклопропил]пропановую кислоту (1,3 г, чистота 80,0%, 5,59 ммоль, выход 45,1%).

Стадия 4: В атмосфере аргона при комнатной температуре смешивали 3-[1-(этоксикарбонил)циклопропил]пропановую кислоту (1,3 г, 6,96 ммоль) в безводном толуоле (30 мл) и триэтиламин (704,22 мг, 6,96 ммоль, 970,0 мкл). Через шприц добавляли дифенилфосфорилазид (1,92 г, 6,96 ммоль) в толуоле (5 мл), и содержимое колбы нагревали до 75°C (температура бани) в течение 4 часов. Добавляли EtOH (10 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 часов, затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставшийся EtOH удаляли в вакууме. К органическому остатку добавляли воду (50 мл), слои разделяли, водный слой экстрагировали МТВЕ (2 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили (над Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, получая этил-1-2-[(этоксикарбонил)амино]этилциклопропан-1-карбоксилат (1,4 г, чистота 70,0%, 4,27 ммоль, выход 61,4%). Продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 5: Этил-1-2-[(этоксикарбонил)амино]этилциклопропан-1-карбоксилат (1,0 г, 4,36 ммоль) растворяли в CH_3OH (10 мл) и добавляли октагидрат гидроксида бария (1,42 г, 4,49 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 14 часов, охлаждали льдом и подкисляли концентрированной H_2SO_4 . Образовавшийся осадок BaSO_4 удаляли фильтрованием. Водный фильтрат экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл), органический экстракт сушили и концентрировали в вакууме, получая 5-азаспиро[2.4]гептан-4-он (1,0 г, чистота 55,0%, 4,95 ммоль, выход 113,4%). Продукт использовали на следующей стадии без очистки.

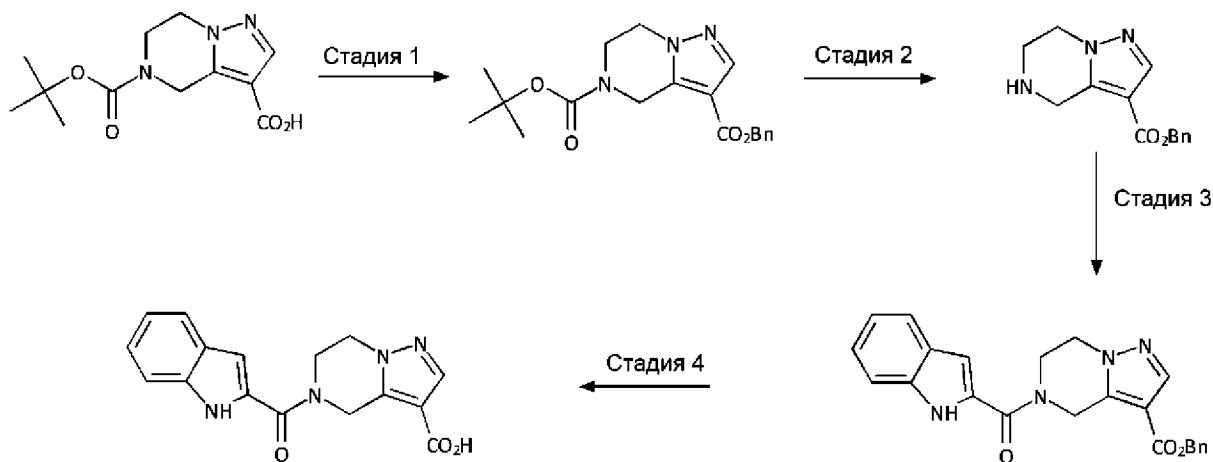
Стадия 6: Смесь трет-бутил-3-иод-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (1,01 г, 2,89 ммоль), 5-азаспиро[2.4]гептан-4-она (700,34 мг, 6,3 ммоль), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (41,08 мг, 288,81 мкмоль), иодида меди

(I) (55,0 мг, 288,81 мкмоль) и карбоната калия (1,2 г, 8,66 ммоль) в DMSO (10 мл) нагревали в атмосфере аргона при 130°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли МТВЕ (20 мл), затем промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-4-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-5-карбоксилат (200,0 мг, 601,69 мкмоль, выход 20,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 0,83 (м, 2Н), 0,91 (м, 2Н), 1,42 (с, 9Н), 2,20 (т, 2Н), 3,78 (м, 4Н), 4,07 (т, 2Н), 4,56 (с, 2Н), 7,57 (с, 1Н).

LC-MS: m/z 332,4

Синтез 5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-карбоновой кислоты.



Стадия 1: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-карбоновой кислоты (15,4 г, 57,62 ммоль) в MeCN (500 мл) при комнатной температуре добавляли одной порцией карбонат калия (10,35 г, 74,9 ммоль) с последующим добавлением порциями (бромметил)бензола (9,56 г, 55,89 ммоль, 6,65 мл). Полученную вязкую суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и за ходом реакции следили с помощью ^1H ЯМР. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в МТВЕ (200 мл), полученную суспензию промывали водой (3 x 200 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая 3-бензил-5-трет-бутил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-3,5-дикарбоксилат (17,0 г, 47,57 ммоль, выход 82,6%) в виде бесцветного твердого вещества.

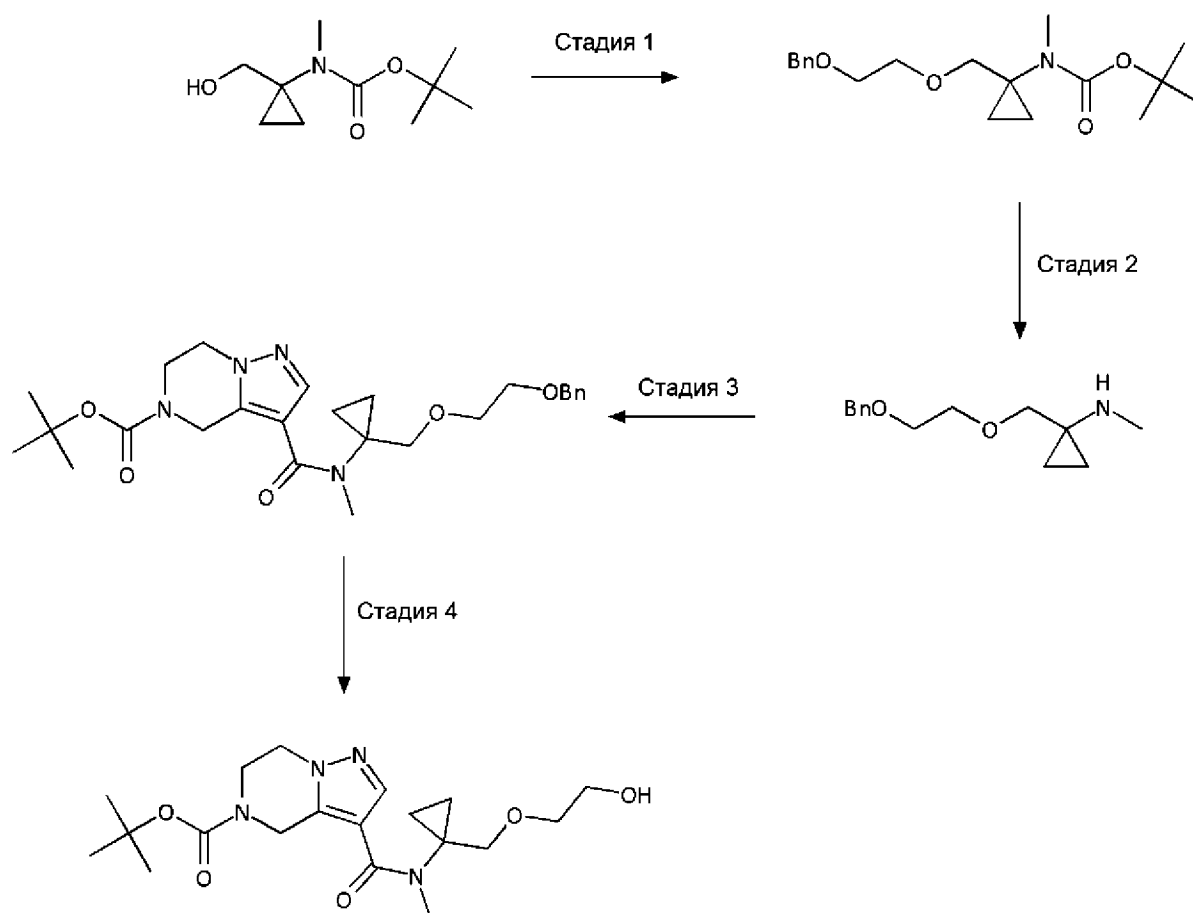
Стадия 2: При комнатной температуре в 4М HCl/диоксане (500 мл) растворяли 3-бензил-5-трет-бутил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-3,5-дикарбоксилат (17,0 г, 47,57 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции (контроль по ^1H ЯМР) полученную смесь упаривали досуха, получая бензил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиазин-3-карбоксилат (10,0 г, 38,87 ммоль, выход 71,6%) в виде светло-желтого твердого остатка.

Стадия 3: К раствору индол-2-карбоновой кислоты (6,1 г, 37,82 ммоль) и триэтиламина (9,57 г, 94,56 ммоль, 13,18 мл) в безводном DMF (200 мл) при комнатной температуре добавляли одной порцией HATU (15,1 г, 39,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением гидрохлорида бензил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксилата (10,0 г, 34,04 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в 1000 мл перемешиваемой воды, и полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH/H₂O (1:2 об./об., 3 x 100 мл) и сушили при пониженном давлении, получая бензил-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксилат (13,0 г, 32,47 ммоль, выход 85,8%) в виде светло-желтого порошка.

Стадия 4: Бензил-5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксилат (12,75 г, 31,84 ммоль) растворяли в DMF (2500 мл), затем добавляли 10% Pd на угле (2 г). Всю систему продували газообразным водородом, и баллон с водородом был подсоединен к горлышку колбы. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Когда ¹H ЯМР показал отсутствие исходного материала, реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении до общего объема приблизительно 100-150 мл. Этот остаток разбавляли MeOH (500 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (2 x 200 мл) и сушили при пониженном давлении, получая 5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (9,57 г, 30,84 ммоль, выход 96,9%) в виде светло-желтого порошка.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 4,25 (м, 2H), 4,33 (м, 2H), 5,17 (уш.с, 2H), 6,96 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,45 (дд, J=8,2, 2,9 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,1, 2,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 11,66 (с, 1H), 12,42 (с, 1H).

Синтез **трет-бутил-3-({1-[(2-гидроксиэтокси)метил]циклопропил}(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**



Стадия 1: К раствору трет-бутил-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (2,0 г, 9,94 ммоль) и [(2-бромэтоксиметил)бензола (2,35 г, 10,93 ммоль, 1,73 мл) в безводном DMF (40 мл) добавляли небольшими порциями гидрид натрия (476,9 мг, 19,87 ммоль), поддерживая температуру ниже 15°C. Полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре, а затем реакционную смесь выливали в воду (400 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 50 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (80 г диоксида кремния, градиент петролейного эфира/MTBE от 0 до 70%), получая трет-бутил-N-(1-[2-(бензилокси)этоксид]метилциклопропил)-N-метилкарбамат (1,05 г, 3,13 ммоль, выход 31,5%).

Стадия 2: Трет-бутил-N-(1-[2-(бензилокси)этоксид]метилциклопропил)-N-метилкарбамата (1,0 г, 2,98 ммоль) растворяли в 4М HCl в диоксане (30 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали всю ночь. После завершения реакции (контроль по ¹H ЯМР) смесь упаривали досуха, получая гидрохлорид 1-[2-(бензилокси)этоксид]метил-N-метилциклопропан-1-амина (800,0 мг, 2,94 ммоль, выход 98,8%) в виде твердого остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

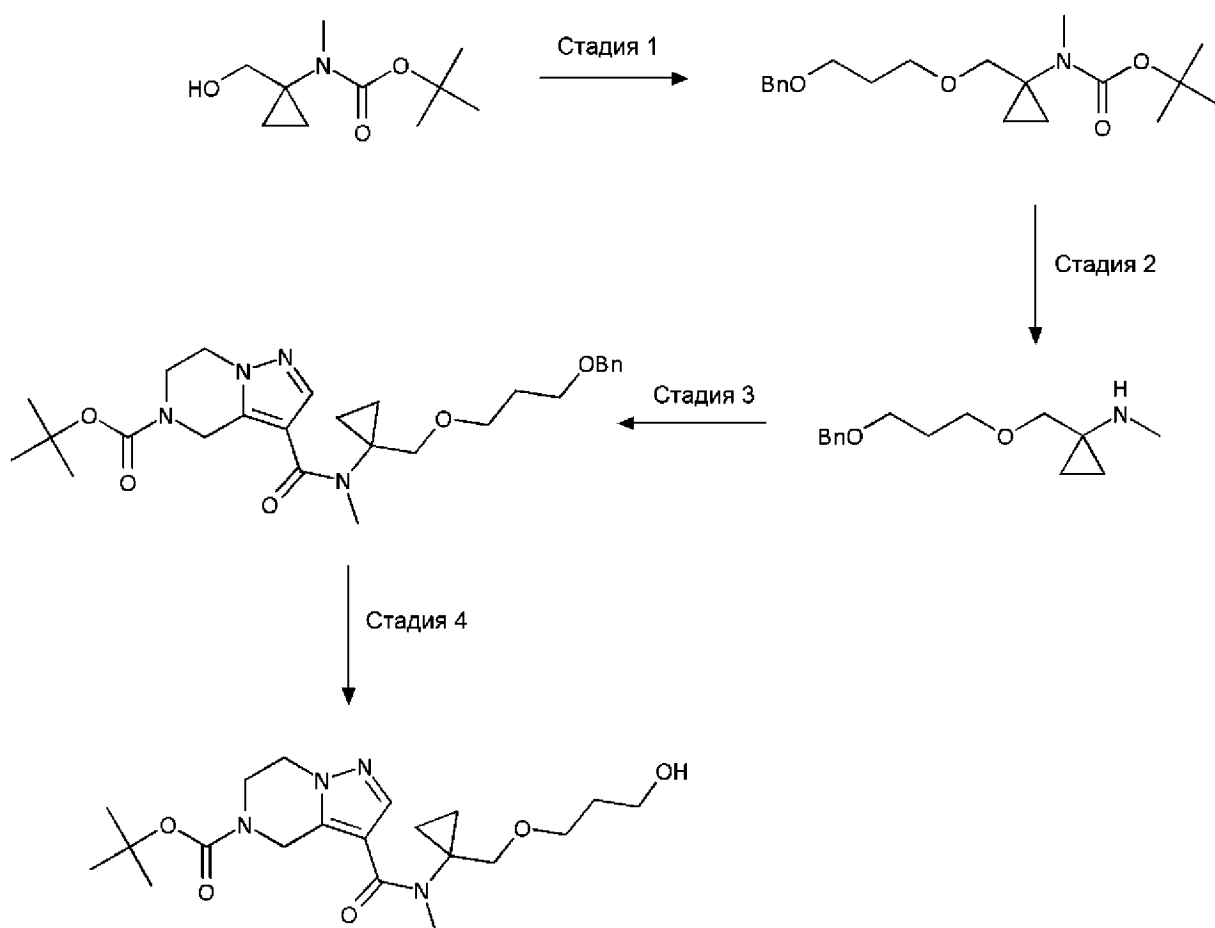
Стадия 3: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (943,84 мг, 3,53 ммоль) и триэтиламина (744,43 мг, 7,36 ммоль, 1,03 мл) в DMF (20 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (1,68 г, 4,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли гидрохлорид 1-[2-(бензилокси)этокси]метил-N-метилциклопропан-1-амин (800,0 мг, 2,94 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 30 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (40 г диоксида кремния, хлороформ/ацетонитрил с ацетонитрилом от 0 до 30%) получая трет-бутил-3-[(1-[2-(бензилокси)этокси]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (800,0 мг, 1,65 ммоль, выход 56,1%).

Стадия 4: Трет-бутил-3-[(1-[2-(бензилокси)этокси]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (800,0 мг, 1,65 ммоль) и палладий на угле (5%, 100 мг) смешивали вместе в безводном MeOH (20 мл). Колбу откачивали и снова заполняли газообразным водородом из подсоединенного баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-(1-[(2-гидроксиэтокси)метил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (450,0 мг, 1,14 ммоль, выход 69,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, d6-DMSO) δ 7,67 (м, 1H), 8,50 (д, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,79 (д, 2H), 9,21 (с, 1H), 9,33 (с, 1H).

LC-MS: m/z 395,2.

Синтез трет-бутил-3-({1-[(3-гидроксипропокси)метил]циклопропил}(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата



Стадия 1: К раствору трет-бутил-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (1,57 г, 7,8 ммоль) и [(3-бромпропокси)метил]бензола (1,97 г, 8,58 ммоль, 1,51 мл) в DMF (30 мл) добавляли несколькими порциями гидрид натрия (374,39 мг, 15,6 ммоль), поддерживая температуру ниже 15°C, и полученную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 30 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (40 г диоксида кремния, петролейный эфир/MTBE 0-35%), получая трет-бутил-N-(1-[3-(бензилокси)пропокси]метилциклопропил)-N-метилкарбамат (320,0 мг, 915,69 мкмоль, выход 11,7%).

Стадия 2: Трет-бутил-N-(1-[3-(бензилокси)пропокси]метилциклопропил)-N-метилкарбамата (320,0 мг, 915,69 мкмоль) при комнатной температуре растворяли в 4М HCl в диоксане (20 мл), и полученную смесь перемешивали всю ночь. Полученную смесь упаривали досуха, получая гидрохлорид 1-[3-(бензилокси)пропокси]метил-N-метилциклопропан-1-амин (350,0 мг, чистота 60,0%, 734,75 мкмоль, выход 92,1%) в виде твердого остатка, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

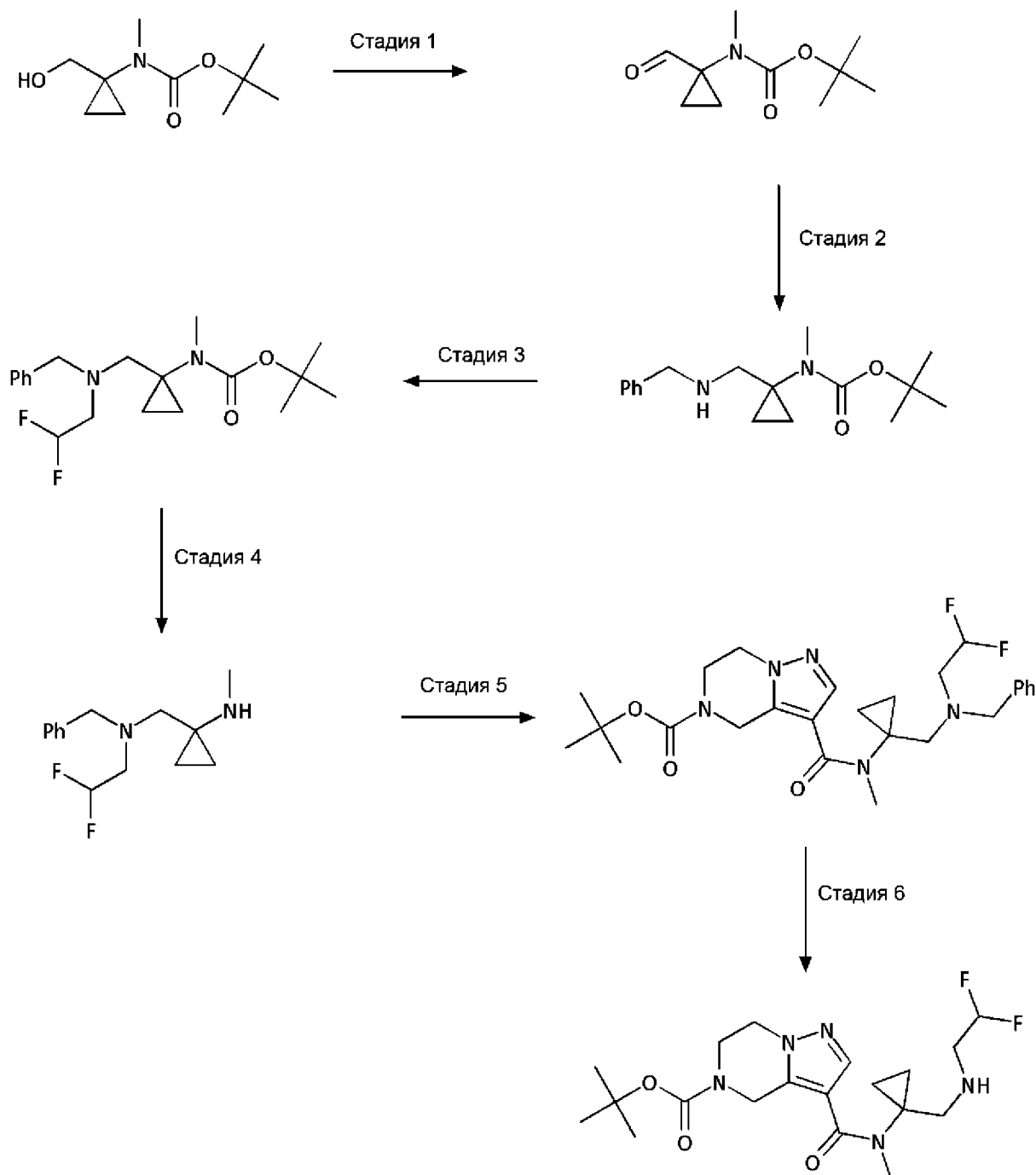
Стадия 3: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (228,36 мг, 854,37 мкмоль) и триэтиламина (216,13 мг, 2,14 ммоль, 300,0 мкл) в DMF (20 мл) добавляли гексафторфосфат (1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (415,66 мг, 939,8 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли гидрохлорид 1-[3-(бензилокси)пропокси]метил-N-метилциклопропан-1-амин (220,0 мг, 769,74 мкмоль), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (200 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 30 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (40 г диоксида кремния, хлороформ/ацетонитрил, 0-50%) получая трет-бутил-3-[(1-[3-(бензилокси)пропокси]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (200,0 мг, 401,11 мкмоль, выход 46,9%).

Стадия 4: В безводном MeOH (20 мл) смешивали вместе трет-бутил-3-[(1-[3-(бензилокси)пропокси]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (200,0 мг, 401,11 мкмоль) и палладий на угле (5%, 50 мг). Колбу откачивали и снова заполняли газообразным водородом из подсоединенного баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-(1-[(3-гидроксипропокси)метил]циклопропил(метил)карбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (120,0 мг, 293,76 мкмоль, выход 73,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,93 (м, 4Н), 1,47 (с, 9Н), 1,80 (п, 2Н), 1,93 (м, 1Н), 3,16 (м, 3Н), 3,62 (м, 4Н), 3,71 (т, 2Н), 3,87 (м, 2Н), 4,14 (с, 2Н), 4,86 (с, 2Н), 7,90 (м, 1Н).

LC-MS: m/z 408.

Синтез **трет-бутил-3-[(1-[(2,2-дифторэтил)амино]метил}циклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**



Стадия 1: К раствору трет-бутил-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метилкарбамата (2,25 г, 11,18 ммоль) в безводном DCM (30 мл) при комнатной температуре добавляли порциями 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он (4,74 г, 11,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям раствор гидроксида натрия (2,01 г, 50,3 ммоль) в воде (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамат (2,2 г, 11,04 ммоль, выход 98,8%) в виде желтого масла.

Стадия 2: К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(1-формилциклопропил)-N-метилкарбамата (2,2 г, 11,04 ммоль) в безводном DCM (50 мл) добавляли фенилметанамин (1,18 г, 11,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К охлажденной реакционной смеси добавляли одной порцией бис(ацетилокси)борануидилацетат натрия (7,02 г, 33,12 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 15% водн. раствор NaOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, и органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-N-1-[(бензиламино)метил]циклопропил-N-метилкарбамат (2,75 г, выход 85%) в виде желтого масла.

Стадия 3: К перемешиваемому охлажденному (0°C) раствору трет-бутил-N-1-[(бензиламино)метил]циклопропил-N-метилкарбамата (1,75 г, 6,02 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (1,67 г, 12,05 ммоль) с последующим добавлением по каплям 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната (1,68 г, 7,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на диоксиде кремния, используя гексан-МТВЕ (4:1) в качестве элюента, получая трет-бутил-N-(1-[бензил(2,2-дифторэтил)амино]метилциклопропил)-N-метилкарбамат (900,0 мг, 2,54 ммоль, выход 42,2%) в виде бесцветного масла.

Стадия 4: К раствору трет-бутил-N-(1-[бензил(2,2-дифторэтил)амино]метилциклопропил)-N-метилкарбамата (199,9 мг, 564,0 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре, затем концентрировали. Остаток растирали с гексаном и собирали фильтрацией, получая дигидрохлорид 1-[бензил(2,2-дифторэтил)амино]метил-N-метилциклопропан-1-амин (156,0 мг, выход 95,1%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: В раствор дигидрохлорида 1-[бензил(2,2-дифторэтил)амино]метил-N-метилциклопропан-1-амин (155,96 мг, 476,58 мкмоль), [(диметиламино)(3Н-[1.2.3]триазоло[4.5-*b*]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазана и гексафтор-лямбда-5-фосфанида (181,21 мг, 476,58 мкмоль) в DMF (2 мл) добавляли триэтиламин (241,13 мг, 2,38 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-*a*]пиразин-3-карбоновую кислоту (127,38 мг, 476,58 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем разбавляли насыщенным соевым раствором. Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный трет-бутил-3-[(1-[бензил(2,2-дифторэтил)амино]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-

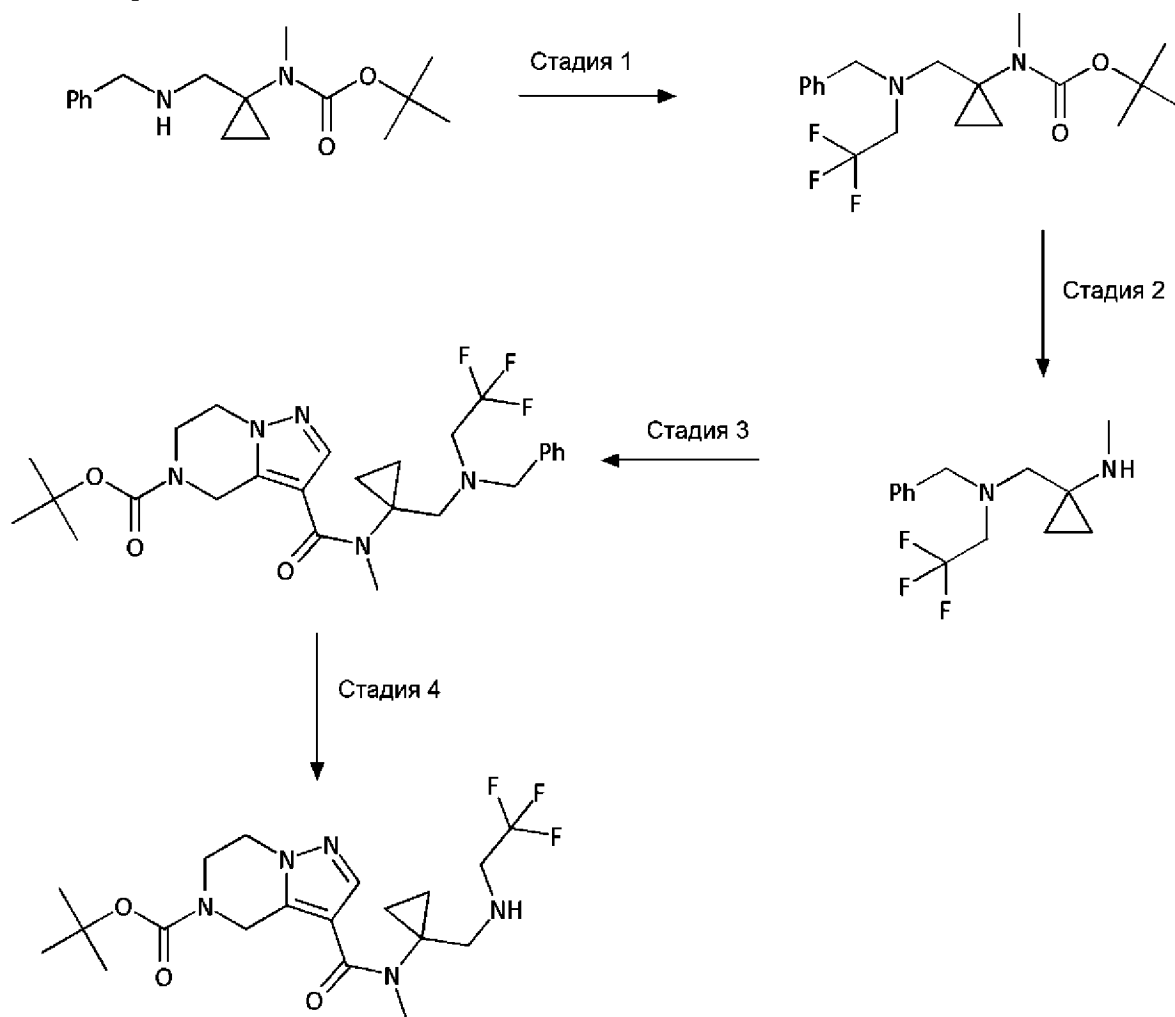
а]пиразин-5-карбоксилат (200,0 мг, 397,15 мкмоль, выход 83,3%) в виде коричневого масла, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6: К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-[(1-[бензил(2,2-дифторэтил)амино]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (200,0 мг, 397,15 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли палладий на угле (10%, 0,05 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон) в течение 48 часов. Смесь продували азотом, затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-[(1-[(2,2-дифторэтил)амино]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (70,0 мг, выход 42,7%) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, d_6 -DMSO) δ 0,76 (м, 3H), 1,43 (с, 9H), 2,26 (м, 1H), 2,90 (м, 4H), 3,05 (с, 3H), 3,80 (с, 2H), 4,10 (д, 2H), 4,71 (с, 2H), 5,96 (тт, 1H), 7,84 (с, 1H).

LC-MS: m/z 414,1.

Синтез **трет-бутил-3-[метил(1-[(2,2,2-трифторэтил)амино]метил}циклопропил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата**



Стадия 1: К раствору трет-бутил-N-1-[(бензиламино)метил]циклопропил-N-метилкарбамата (537,25 мг, 1,85 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) добавляли

карбонат калия (767,06 мг, 5,55 ммоль), а затем 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (644,56 мг, 2,78 ммоль, 400,0 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали, концентрировали, и полученный остаток растворяли в DCM (10 мл). Органическую фазу промывали водой (3 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (гексан-МТБЕ 10:1), получая трет-бутил-N-(1-[бензил(2,2,2-трифторэтил)амино]метилциклопропил)-N-метилкарбамат (410,0 мг, 1,1 ммоль, выход 59,5%) в виде бесцветного масла.

Стадия 2: К перемешиваемому раствору трет-бутил-N-(1-[бензил(2,2,2-трифторэтил)амино]метилциклопропил)-N-метилкарбамата (410,0 мг, 1,1 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем упаривали досуха, получая дигидрохлорид 1-[бензил(2,2,2-трифторэтил)амино]метил-N-метилциклопропан-1-амин (330,0 мг, 955,88 мкмоль, выход 86,8%) в виде желтого масла.

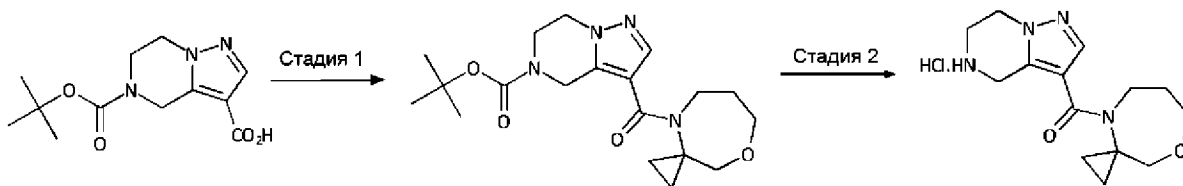
Стадия 3: К раствору HATU (381,96 мг, 1,0 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли триэтиламин (484,05 мг, 4,78 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (255,71 мг, 956,72 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли раствор дигидрохлорида 1-[бензил(2,2,2-трифторэтил)амино]метил-N-метилциклопропан-1-амин (330,29 мг, 956,72 мкмоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и выливали в воду (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2 x 5 мл). Объединенные органические фазы промывали водой, водн. NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный трет-бутил-3-[(1-[бензил(2,2,2-трифторэтил)амино]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (600,0 мг, чистота 77,0%, 885,78 мкмоль, выход 92,6%) в виде коричневого масла, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-[(1-[бензил(2,2,2-трифторэтил)амино]метилциклопропил)(метил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (600,0 мг, 1,15 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли палладий на угле (10%, 70 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) в течение 5 дней. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-[метил(1-[(2,2,2-трифторэтил)амино]метилциклопропил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (218,5 мг, 506,43 мкмоль, выход 44,1%) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-DMSO) δ 0,76 (с, 3H), 1,43 (с, 9H), 2,65 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 3,11 (м, 3H), 3,27 (м, 3H), 3,80 (м, 2H), 4,10 (м, 2H), 4,71 (м, 2H), 7,83 (м, 1H).

LC-MS: m/z 432,2.

Синтез 4-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил}-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонана



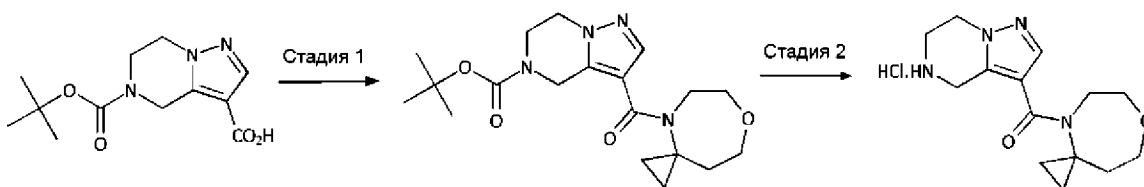
Стадия 1: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (489,9 мг, 1,83 ммоль) и гидрохлорида 8-окса-4-азаспиرو[2.6]нонана (300,0 мг, 1,83 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (906,01 мг, 2,38 ммоль) и триэтиламин (649,15 мг, 6,42 ммоль, 890,0 мкл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выливали в воду и экстрагировали МТБЕ (2 x 15 мл). Объединенные органические фракции трижды промывали водой (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая трет-бутил-3-8-окса-4-азаспиرو[2.6]нонан-4-карбонил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (500,0 мг, чистота 91,0%, 1,21 ммоль, выход 65,9%).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан-4-карбонил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (500,0 мг, 1,33 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (2 мл, 8 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Продукт обрабатывали МТБЕ (50 мл) и собирали фильтрованием, затем сушили в вакууме при 40°C, получая гидрохлорид 4-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонана (220,0 мг, чистота 90,0%, 633,0 мкмоль, выход 54%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 0,90 (м, 4H), 1,95 (м, 2H), 3,50 (м, 3H), 3,64 (м, 5H), 4,37 (м, 2H), 4,47 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 10,09 (м, 2H).

LC-MS: m/z 277,2.

Синтез 4-{4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил}-7-окса-4-азаспиро[2.6]нонана



Стадия 1: К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (489,9 мг, 1,83 ммоль) и гидрохлорида 7-окса-4-азаспиро[2.6]нонана (300,0 мг, 1,83 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (906,01 мг, 2,38 ммоль) и триэтиламин (649,15 мг, 6,42 ммоль, 890,0 мкл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем выливали в воду и экстрагировали МТБЕ (2 x 15 мл). Объединенные органические фракции трижды промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, получая трет-бутил-3-7-окса-4-

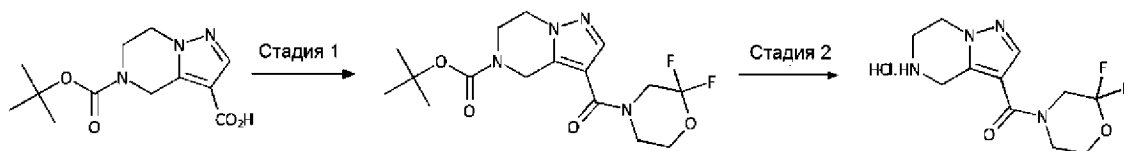
азаспиро[2.6]нонан-4-карбонил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (350,0 мг, чистота 95,0%, 883,25 мкмоль, выход 48,2%).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-7-окса-4-азаспиро[2.6]нонан-4-карбонил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (350,0 мг, 929,74 мкмоль) в метаноле (10 мл) добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (2 мл), и полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 25°C. После завершения реакции (контроль по Н ЯМР) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт обрабатывали МТВЕ и собирали фильтрованием, затем сушили в вакууме при 40°C, получая гидрохлорид 4-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил-7-окса-4-азаспиро[2.6]нонана (110,0 мг, чистота 91,0%, 320,02 мкмоль, выход 34,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ 0,87 (м, 4Н), 1,73 (м, 1Н), 3,71 (м, 5Н), 3,93 (м, 2Н), 4,39 (м, 2Н), 4,55 (м, 3Н), 7,82 (м, 1Н).

LC-MS: m/z 277,2.

Синтез 2,2-дифтор-4-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил}морфолина



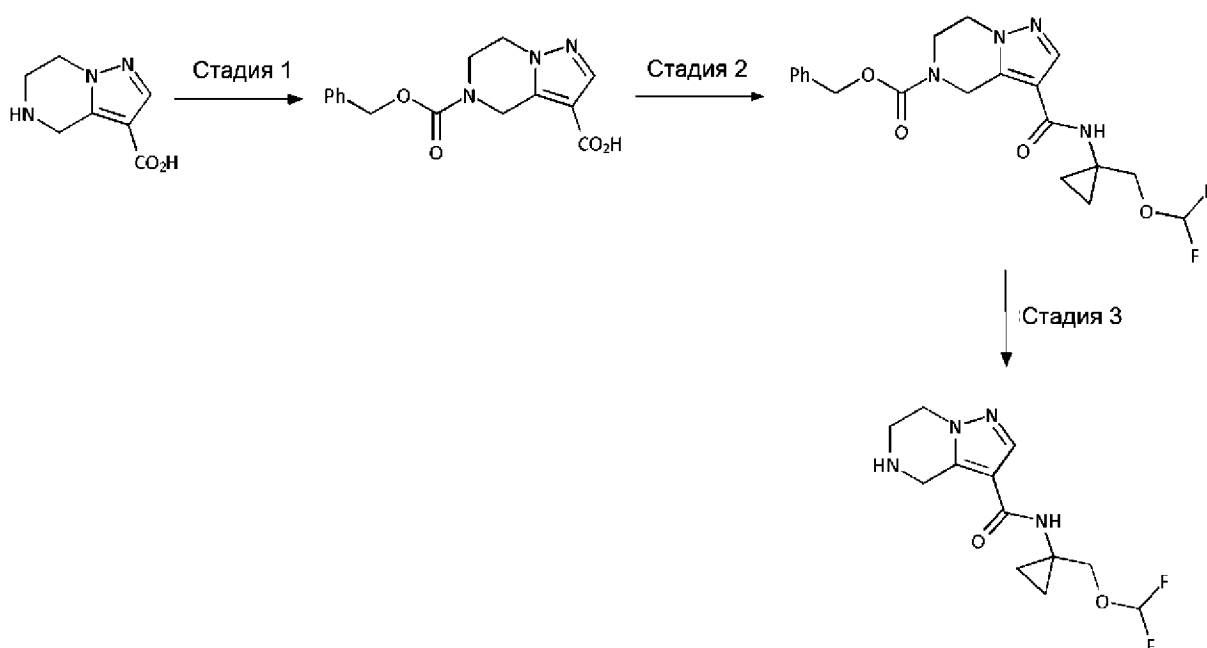
Стадия 1: К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2,2-диформорфолина (500,0 мг, 3,13 ммоль) и 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (837,66 мг, 3,13 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли НАТУ (1,55 г, 4,07 ммоль) и триэтиламин (1,05 г, 10,34 ммоль, 1,44 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем выливали в воду (50 мл). Продукт экстрагировали МТВЕ (2 x 50 мл). Объединенные органические фракции трижды промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом. Продукт очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-(2,2-диформорфолин-4-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (315,0 мг, чистота 98,0%, 829,02 мкмоль, выход 26,5%) в виде желтого масла.

Стадия 2: К трет-бутил-3-(2,2-диформорфолин-4-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилату (315,0 мг, 845,94 мкмоль) добавляли 4М HCl в диоксане (4 мл, 16 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали досуха, получая хлорид 3-(2,2-диформорфолин-4-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-ия (185,0 мг, чистота 98,0%, 587,28 мкмоль, выход 69,5%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, d₆-DMSO) δ 3,64 (м, 2Н), 3,80 (м, 2Н), 4,04 (м, 2Н), 4,13 (м, 2Н), 4,38 (м, 2Н), 4,45 (м, 2Н), 7,91 (с, 1Н), 10,21 (с, 2Н).

LC-MS: m/z 273.

Синтез N-{1-[(диформетокси)метил]циклопропил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида



Стадия 1: К раствору дигидрохлорида 4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (5,0 г, 20,83 ммоль) в THF/H₂O (9/1) (100 мл) добавляли триэтиламин (9,48 г, 93,72 ммоль, 13,06 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли N-(бензилоксикарбонил)оксисукцинимид (5,71 г, 22,91 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь концентрировали, и остаток распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, получая неочищенную 5-[(бензилокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (6,5 г) в виде желтого твердого вещества.

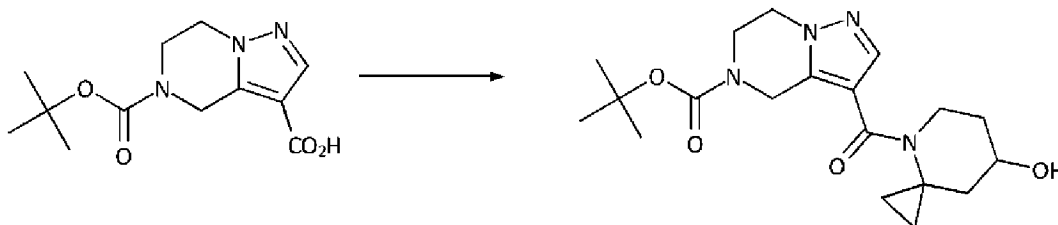
Стадия 2: В безводном DMF (10 мл) смешивали 1-[(дифторметокси)метил]циклопропан-1-амин (796,69 мг, 5,81 ммоль), HATU (971,99 мг, 2,56 ммоль) и триэтиламин (352,74 мг, 3,49 ммоль, 490,0 мкл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 5-[(бензилокси)карбонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (700,0 мг, 2,32 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь выливали в воду (60 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали H₂O (2 x 10 мл) и сушили. Полученный материал очищали с помощью HPLC, получая бензил-3-(1-[(дифторметокси)метил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (630,0 мг, 1,5 ммоль, выход 64,5%).

Стадия 3: К раствору бензил-3-(1-[(дифторметокси)метил]циклопропилкарбамоил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (630,0 мг, 1,5 ммоль) в безводном MeOH (5 мл) добавляли 10% палладий на угле (20 мг). Полученную смесь гидрировали при давлении 1 атм. После израсходования исходного материала (контроль по ¹H ЯМР) смесь фильтровали. Фильтрат упаривали досуха, получая N-1-[(дифторметокси)метил]циклопропил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид (330,0 мг, 1,15 ммоль, выход 76,9%).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 1,95 (с, 3H), 4,42 (с, 2H), 6,56 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 8,88 (с, 1H).

LC-MS: m/z 287,2.

Синтез трет-бутил-3-{7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата

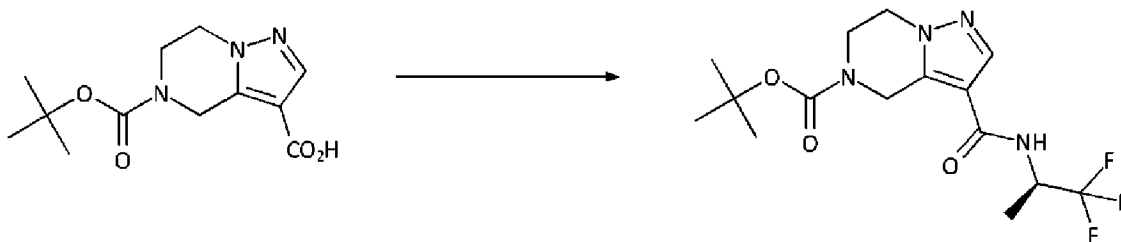


К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (1,13 г, 4,22 ммоль) и триэтиламина (1,07 г, 10,55 ммоль, 1,47 мл) в MeCN (20 мл) добавляли HATU (1,77 г, 4,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли гидрохлорид 4-азаспиро[2.5]октан-7-ола (760,0 мг, 4,64 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 20 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (275,0 мг, 730,51 мкмоль, выход 17,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 0,56 (м, 2H), 0,82 (м, 1H), 0,92 (м, 1H), 1,20 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,81 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,83 (м, 3H), 4,11 (м, 4H), 4,62 (м, 1H), 4,71 (м, 1H), 4,76 (м, 1H), 7,70 (с, 1H).

LC-MS: m/z 377,2.

Синтез трет-бутил-3-{[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата



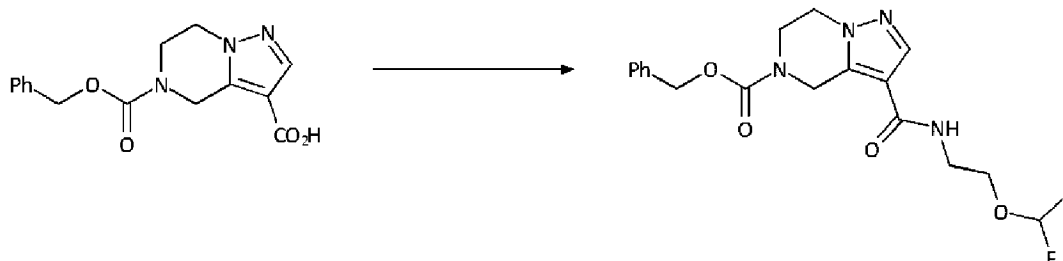
К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (804,39 мг, 3,01 ммоль) и триэтиламина (609,07 мг, 6,02 ммоль, 840,0 мкл) в безводном DMF (30 мл) добавляли HATU (1,22 г, 3,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли (2R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (300,0 мг, 2,01 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и H_2O (300 мл). Органическую фазу промывали H_2O (2x50 мл), насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая вязкий коричневый остаток,

который очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]карбамоил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (353,2 мг, 974,76 мкмоль, выход 48,6%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 1,40 (д, 3H), 1,50 (с, 9H), 3,86 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 4,19 (м, 2H), 4,92 (м, 3H), 5,85 (м, 1H), 7,70 (с, 1H).

LC-MS: m/z 363,4.

Синтез бензил-3-{[2-(дифторметокси)этил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата

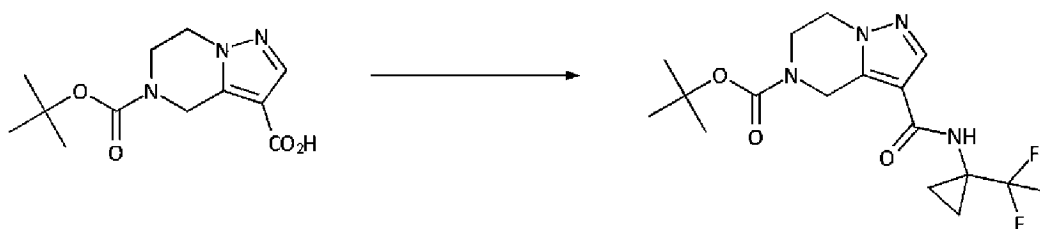


В безводном DMF (5 мл) при комнатной температуре смешивали 2-(дифторметокси)этан-1-амин (368,45 мг, 3,32 ммоль), HATU (693,6 мг, 1,82 ммоль) и триэтиламин (184,59 мг, 1,82 ммоль, 250,0 мкл), и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. К смеси добавляли 5-[(бензилокси)карбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновую кислоту (500,0 мг, 1,66 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь распределяли между H_2O (50 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью HPLC, получая бензил-3-[2-(дифторметокси)этил]карбамоил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (437,6 мг, 1,11 ммоль, выход 66,9%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $d_6\text{-DMSO}$) δ 3,42 (м, 2H), 3,89 (м, 4H), 4,13 (т, 2H), 4,86 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 6,67 (т, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,39 (м, 4H), 7,98 (с, 1H), 8,28 (т, 1H).

LC-MS: m/z 395,2.

Синтез трет-бутил-3-{[1-(трифторметил)циклопропил]карбамоил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата



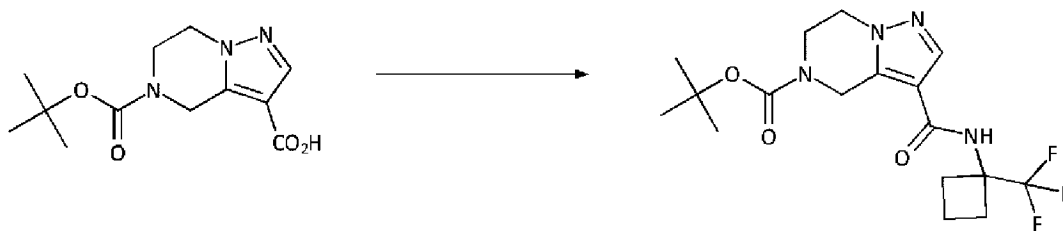
К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (827,49 мг, 3,1 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли HATU (1,29 г, 3,41 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли гидрохлорид 1-(трифторметил)циклопропанамина (750,0 мг, 4,64 ммоль) и триэтиламин (1,25 г, 12,38 ммоль, 1,73 мл), и перемешивание продолжали в течение ночи.

Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 20 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-[1-(трифторметил)циклопропил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (439,1 мг, 1,17 ммоль, выход 37,9%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,18 (м, 2Н), 1,37 (м, 2Н), 1,47 (с, 9Н), 3,85 (т, 2Н), 4,14 (т, 2Н), 4,88 (с, 2Н), 6,32 (с, 1Н), 7,63 (с, 1Н).

LC-MS: m/z 375,2.

Синтез трет-бутил-3-[[1-(трифторметил)циклобутил]карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата



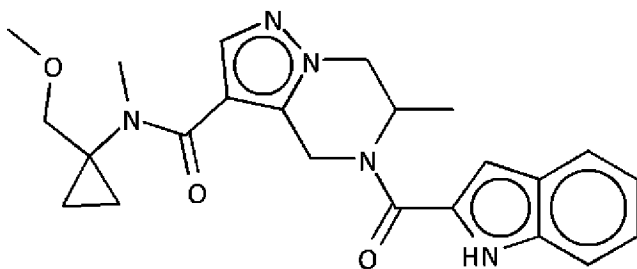
К раствору 5-[(трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (761,13 мг, 2,85 ммоль) в безводном DMF (3 мл) добавляли HATU (1,19 г, 3,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли гидрохлорид 1-(трифторметил)циклобутан-1-амин (750,0 мг, 4,27 ммоль) и триэтиламин (1,15 г, 11,39 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (50 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу промывали водой (2 x 20 мл), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью HPLC, получая трет-бутил-3-[1-(трифторметил)циклобутил]карбамоил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (448,2 мг, 1,15 ммоль, выход 40,5%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,46 (с, 9Н), 2,01 (м, 2Н), 2,58 (м, 4Н), 3,85 (т, 2Н), 4,15 (т, 2Н), 4,88 (с, 2Н), 5,83 (с, 1Н), 7,63 (с, 1Н).

LC-MS: m/z 389,2.

Пример 1

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N,6-диметил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

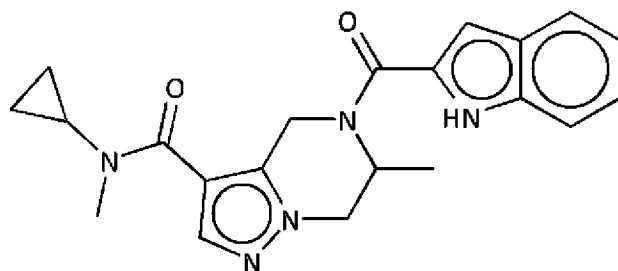


Rt (Метод А) 3,03 мин, m/z 422 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,13-7,79 (м, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,82-5,36 (м, 1H), 5,32-5,23 (м, 1H), 4,98-4,54 (м, 1H), 4,46-4,25 (м, 1H), 4,18 (д, J=13,0 Гц, 1H), 3,62-3,48 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20-2,88 (м, 3H), 1,32-0,67 (м, 7H).

Пример 2

N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид (рацемат)

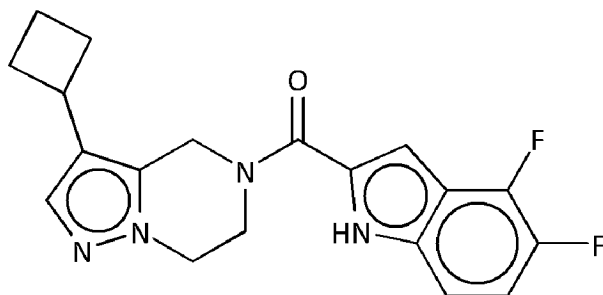


Rt (Метод А) 2,96 мин, m/z 378 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,57 (д, J=18,5 Гц, 1H), 5,34-5,24 (м, 1H), 4,90-4,60 (м, 1H), 4,42-4,31 (м, 1H), 4,19 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,85-0,77 (м, 2H), 0,64-0,56 (м, 2H).

Пример 3

2-{3-циклобутил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил}-4,5-дифтор-1H-индол

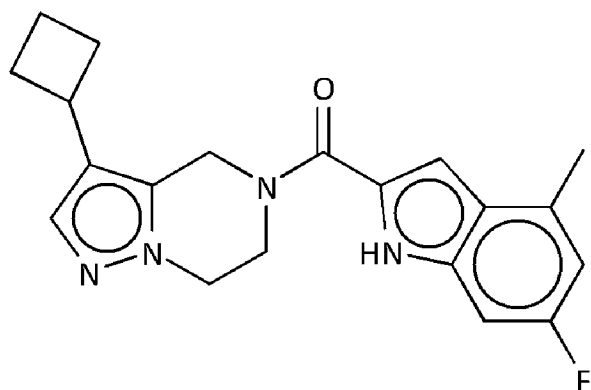


Rt (Метод А) 3,44 мин, m/z 357 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 5,11-4,70 (м, 2H), 4,30-4,12 (м, 4H), 3,40-3,34 (м, 1H), 2,29-2,17 (м, 2H), 2,09-1,86 (м, 3H), 1,85-1,76 (м, 1H).

Пример 4

2-{3-циклобутил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил}-6-фтор-4-метил-1H-индол

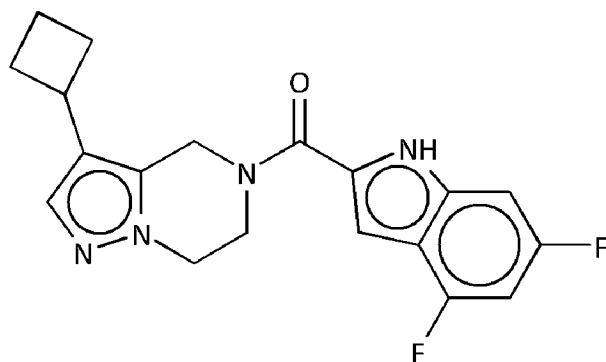


Rt (Метод А) 3,5 мин, m/z 353 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,80-6,73 (м, 1H), 5,01-4,81 (м, 2H), 4,27-4,16 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,30-2,19 (м, 2H), 2,09-1,87 (м, 3H), 1,86-1,76 (м, 1H).

Пример 5

2-{3-циклобутил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил}-4,6-дифтор-1H-индол



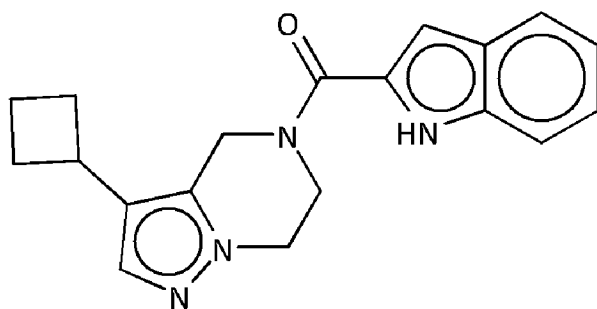
К 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоте (22,24 мг, 0,113 ммоль) добавляли раствор НАТУ (47,2 мг, 0,124 ммоль) в безводном DMSO (40 мкл), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли раствор 3-циклобутил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразина (20 мг, 0,113 ммоль) в безводном DMSO (400 мкл) с последующим добавлением триэтиламина (100 мкл, 0,717 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли несколько капель воды и смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0141 г, выход 35%).

Rt (Метод А) 3,47 мин, m/z 357 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 6,92 (тд, J=10,4, 1,9 Гц, 1H), 5,06-4,75 (м, 2H), 4,29-4,12 (м, 4H), 3,41-3,33 (м, 1H), 2,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,85-1,73 (м, 1H).

Пример 6

2-{3-циклобутил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил}-1H-индол

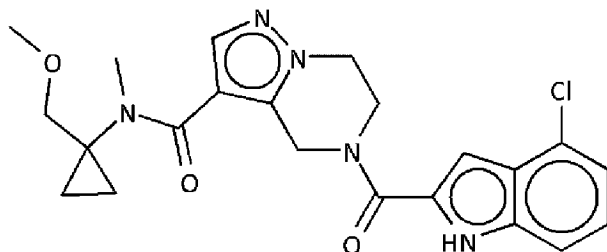


Rt (Метод А) 3,32 мин, m/z 321 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,06-4,77 (м, 2H), 4,33-4,11 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 1H), 2,29-2,18 (м, 2H), 2,08-1,86 (м, 3H), 1,85-1,77 (м, 1H).

Пример 7

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

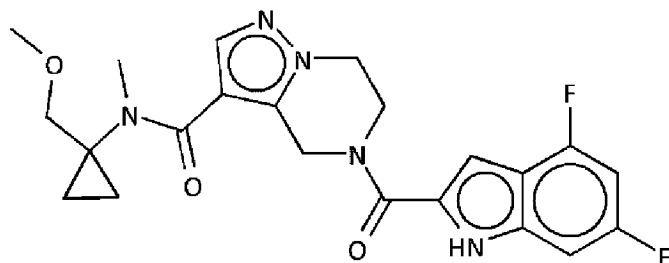


Rt (Метод А) 3,27 мин, m/z 442/444 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,49-4,78 (м, 2H), 4,50-3,93 (м, 4H), 3,65-3,43 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,27-0,52 (м, 4H).

Пример 8

5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

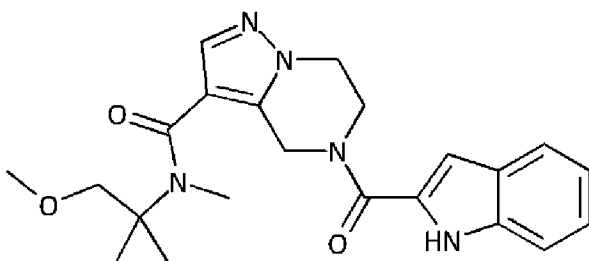


Rt (Метод А) 3,23 мин, m/z 444 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,13-6,99 (м, 2H), 6,93 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,53-3,97 (м, 4H), 3,65-3,43 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,18-0,47 (м, 4H).

Пример 9

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксаимид

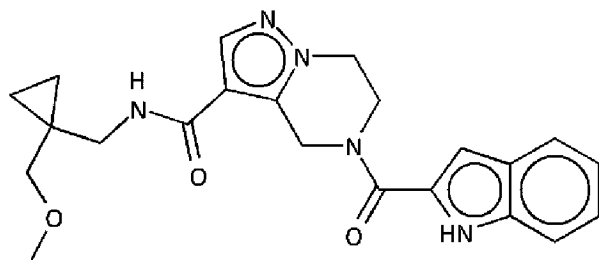


Rt (Метод А) 3,04 мин, m/z 408 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,49-3,98 (м, 4H), 3,67-3,42 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,33-0,59 (м, 4H).

Пример 10

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-{[1-(метоксиметил)циклопропил]метил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксаимид

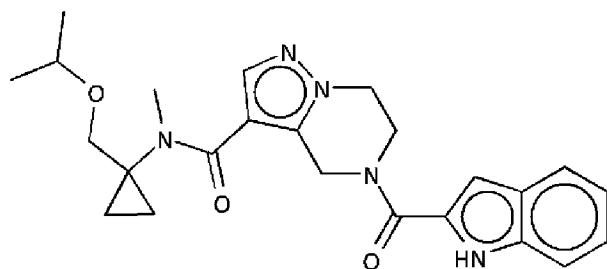


Rt (Метод А) 3,03 мин, m/z 408 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,26 (д, J=24,2 Гц, 4H), 3,27-3,15 (м, 7H), 0,49 (с, 2H), 0,35 (кв, J=4,1 Гц, 2H).

Пример 11

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(пропан-2-илокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксаимид

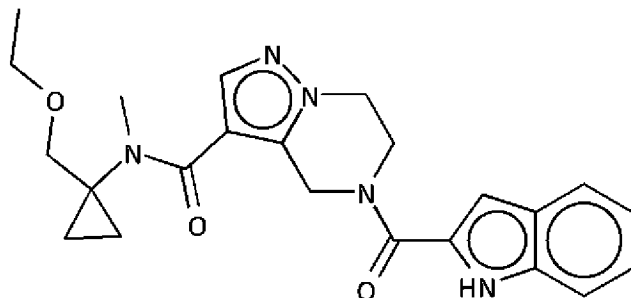


Rt (Метод J) 1,42 мин, m/z 436 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (ддд, $J=8,3, 6,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,07 (ддд, $J=7,9, 6,8, 1,0$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,14 (м, 2H), 4,29 (м, 4H), 3,54 (м, 3H), 3,00 (м, 3H), 1,16-0,92 (м, 7H), 0,81 (м, 3H).

Пример 12

N-[1-(этоксиметил)циклопропил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид

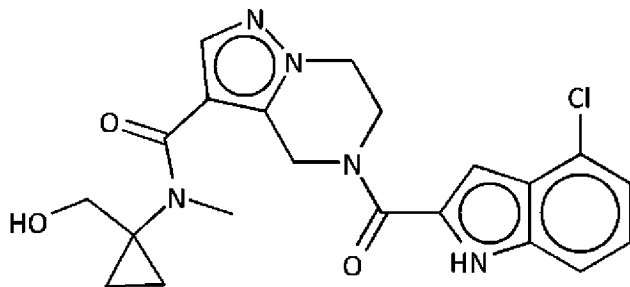


Rt (Метод J) 1,33 мин, m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (дд, $J=8,1, 6,8$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,40-4,89 (м, 2H), 4,30 (м, 4H), 3,57 (м, 2H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,02 (м, 3H), 1,09 (м, 4H), 0,82 (м, 3H).

Пример 13

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид

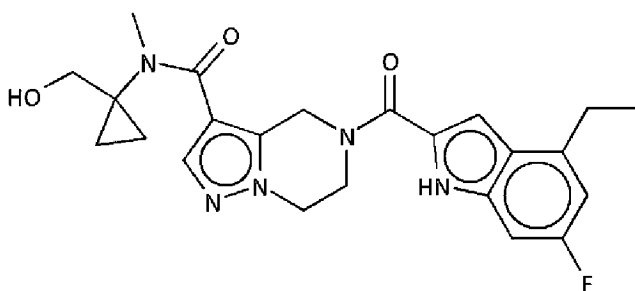


Rt (Метод А) 2,89 мин, m/z 428/430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,08 (с, 1H), 8,13-7,80 (м, 1H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,42-4,85 (м, 3H), 4,40-4,05 (м, 4H), 3,77-3,53 (м, 2H), 3,14-2,84 (м, 3H), 1,30-0,58 (м, 4H).

Пример 14

5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид

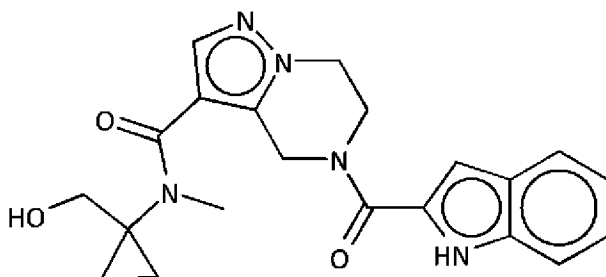


Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 440 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (с, 1H), 8,21-7,74 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,78 (дд, $J=10,8$, 1,8 Гц, 1H), 5,36-4,72 (м, 3H), 4,41-4,05 (м, 4H), 3,78-3,46 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 5H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,20-0,61 (м, 4H).

Пример 15

N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид

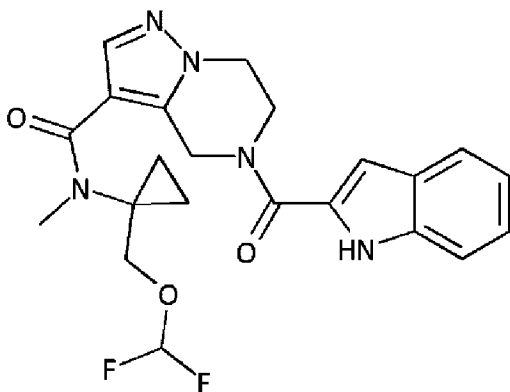


Rt (Метод А) 2,68 мин, m/z 394 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,13-7,80 (м, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,41-4,67 (м, 3H), 4,45-4,00 (м, 4H), 3,79-3,51 (м, 2H), 3,19-2,81 (м, 3H), 1,29-0,60 (м, 4H).

Пример 16

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид



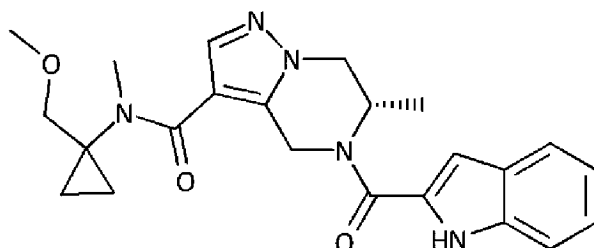
Rt (Метод В) 3,11 мин, m/z 444 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (ддд, $J=8,2$, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,07 (ддд, $J=7,9$, 6,8, 1,0 Гц, 1H),

6,95 (с, 1H), 6,70 (т, J=75,8 Гц, 1H), 5,41-4,88 (м, 2H), 4,38-4,14 (м, 4H), 4,11-3,94 (м, 2H), 3,21-2,93 (м, 3H), 1,21-0,79 (м, 4H).

Пример 17

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид (энантиомер 2, абсолютная конфигурация неизвестна)



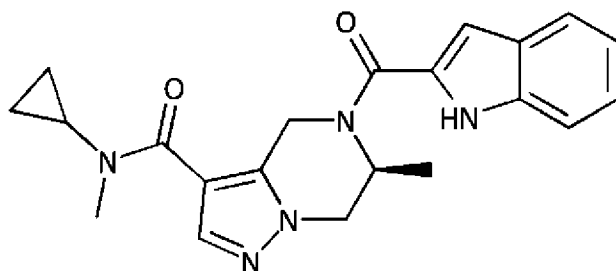
Rt (Метод А) 3,02 мин, m/z 422 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,07-7,83 (м, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,80-5,36 (м, 1H), 5,36-5,20 (м, 1H), 4,90-4,49 (м, 1H), 4,43-4,28 (м, 1H), 4,18 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,65-3,47 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20-2,89 (м, 3H), 1,42-0,64 (м, 7H).

Стереохимически чистый материал получали путем разделения рацемата (пример 1) с помощью хиральной SFC, используя колонку Phenomenex Cellulose-1 (250 x 21,2 мм, 5 мкм), скорость потока 70 мл/мин, температура колонки 35°C, 170 бар. Элюент А - CO₂, элюент В - метанол/20 mM аммиак, линейный градиент элюирования t=0 минут 10% В, t=6,5 минут 40% В, t=8 минут 40% В.

Пример 18

N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид (энантиомер 2, абсолютная конфигурация неизвестна)



Стадия 1: В сухом DMSO (3 мл) растворяли 5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,355 ммоль) и добавляли HATU (149 мг, 0,391 ммоль). Смесь перемешивали 10 минут. Добавляли триэтиламин (0,248 мл, 1,777 ммоль), а затем раствор гидрохлорида N-метилциклопропанамина (38,2 мг, 0,355 ммоль) в безводном DMSO (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили несколькими каплями воды и продукт очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, получая трет-бутил-

3-[циклопропил(метил)карбамоил]-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,109 г, выход 83%).

Стадия 2: Трет-бутил-3-(циклопропил(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-(4Н)карбоксилат (109 мг, 0,293 ммоль) растворяли в HCl (4М в диоксане) (1 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и упаривали с DCM, получая гидрохлорид N-циклопропил-N,6-диметил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,076 г, выход 90%).

Стадия 3: Индол-2-карбоновую кислоту (13,99 мг, 0,087 ммоль) растворяли в безводном DMSO (0,4 мл) и добавляли HATU (36,3 мг, 0,095 ммоль). В отдельном сосуде суспендировали гидрохлорид N-циклопропил-N,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (25 мг, 0,087 ммоль) в безводном DMSO (0,4 мл), и добавляли триэтиламин (0,060 мл, 0,434 ммоль). Две смеси объединяли, и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли несколько капель воды, и реакционную смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0183 г, выход 56%).

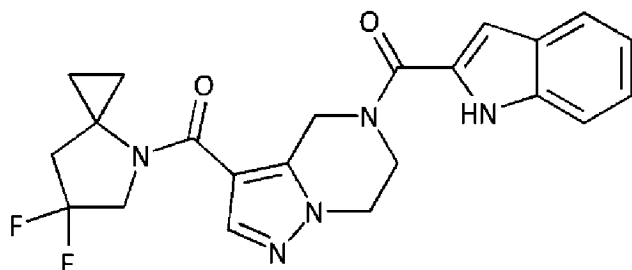
Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 378 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,56 (д, J=18,6 Гц, 1H), 5,36-5,21 (м, 1H), 4,87-4,64 (м, 1H), 4,47-4,31 (м, 1H), 4,19 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,16-3,02 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,90-0,74 (м, 2H), 0,67-0,51 (м, 2H).

Стереохимически чистый материал получали путем разделения рацемата (пример 2) с помощью хиральной SFC, используя колонку Phenomenex Cellulose-1 (250 x 21,2 мм, 5 мкм), скорость потока 70 мл/мин, температура колонки 35°C, 170 бар. Элюент А - CO₂, элюент В - метанол/20 mM аммиак, линейный градиент элюирования t=0 минут 10% В, t=6,5 минут 40% В, t=8 минут 40% В.

Пример 19

2-(3-{6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1Н-индол

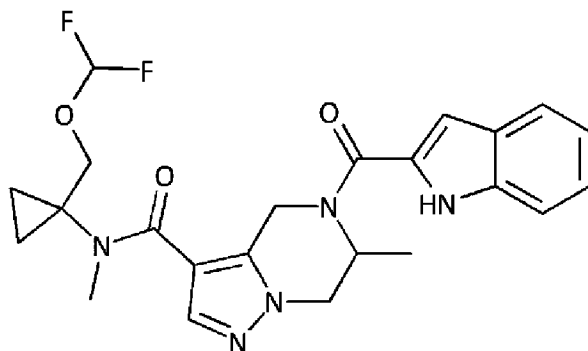


Rt (Метод А) 1,39 мин, m/z 426 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,09 (м, 2H), 4,43-4,09 (м, 6H), 2,47-2,37 (м, 2H), 1,94-1,73 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 2H).

Пример 20

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

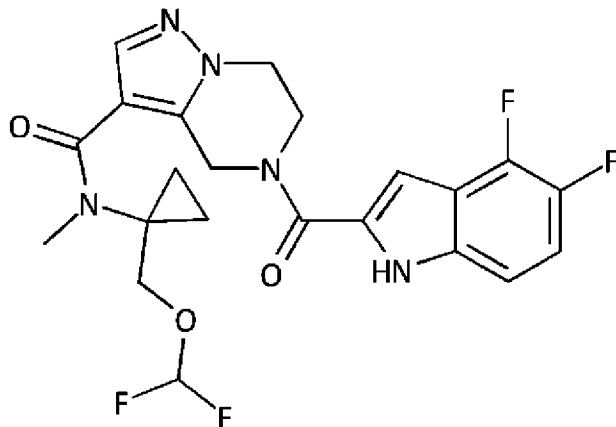


Rt (Метод В) 3,23 мин, m/z 458 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,71 (т, J=75,9 Гц, 1H), 5,76-5,41 (м, 1H), 5,37-5,21 (м, 1H), 4,89-4,51 (м, 1H), 4,48-4,28 (м, 1H), 4,18 (д, J=13,0 Гц, 1H), 4,14-3,93 (м, 2H), 3,23-2,87 (м, 3H), 1,24 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,19-0,75 (м, 4H).

Пример 21

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

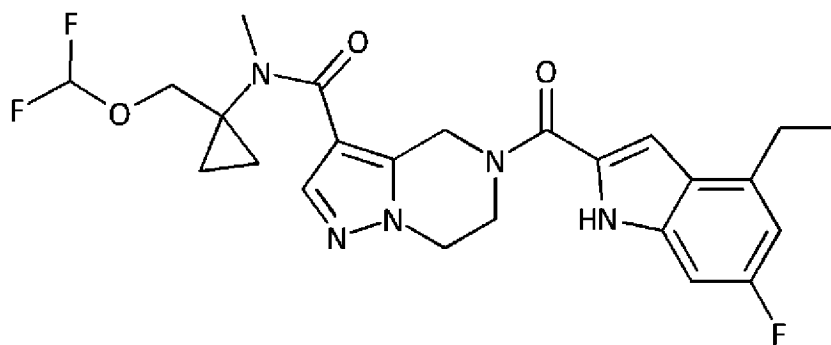


Rt (Метод В) 3,27 мин, m/z 480 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,33-7,19 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,69 (т, J=75,8 Гц, 1H), 5,48-4,77 (м, 2H), 4,51-4,14 (м, 4H), 4,14-3,93 (м, 2H), 3,21-2,90 (м, 3H), 1,41-0,71 (м, 4H).

Пример 22

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

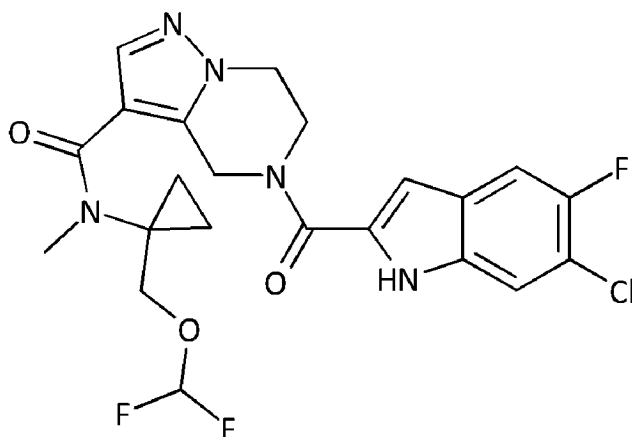


Rt (Метод В) 3,43 мин, m/z 490 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,92-6,46 (м, 2H), 5,37-4,92 (м, 2H), 4,38-4,15 (м, 4H), 4,13-3,95 (м, 2H), 3,23-2,95 (м, 3H), 2,90 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,28 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,15-0,73 (м, 4H).

Пример 23

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

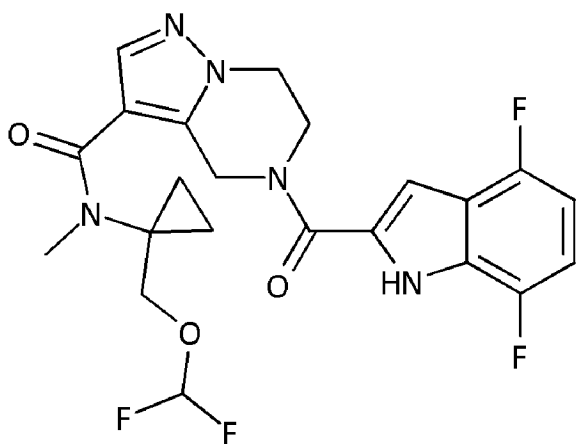


Rt (Метод В) 3,36 мин, m/z 396/398 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,93 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,66 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,69 (т, $J=76,0$ Гц, 1H), 5,38-4,91 (м, 2H), 4,37-4,13 (м, 4H), 4,11-3,92 (м, 2H), 3,21-2,89 (м, 3H), 1,21-0,78 (м, 4H).

Пример 24

5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

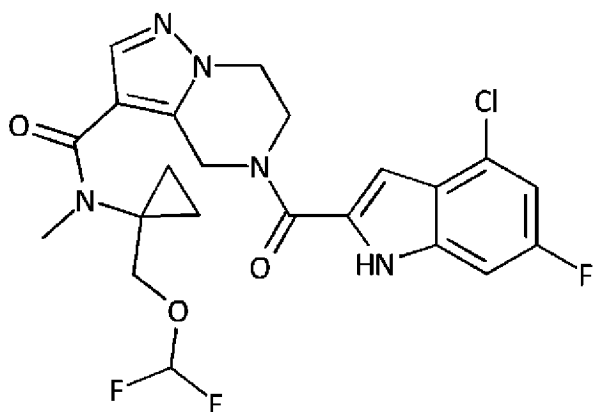


Rt (Метод В) 3,25 мин, m/z 480 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,52 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,06-6,93 (м, 2H), 6,93-6,44 (м, 2H), 5,38-4,84 (м, 2H), 4,42-3,88 (м, 6H), 3,21-2,83 (м, 3H), 1,22-0,71 (м, 4H).

Пример 25

5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(диформетокси)метил]циклопропил}-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

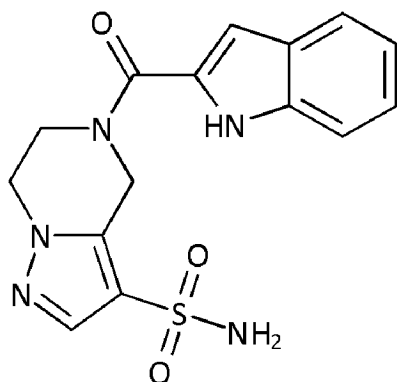


Rt (Метод В) 3,4 мин, m/z 396/498 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,17 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,70 (т, $J=75,9$ Гц, 1H), 5,42-4,91 (м, 2H), 4,46-4,15 (м, 4H), 4,14-3,92 (м, 2H), 3,21-2,88 (м, 3H), 1,31-0,71 (м, 4H).

Пример 26

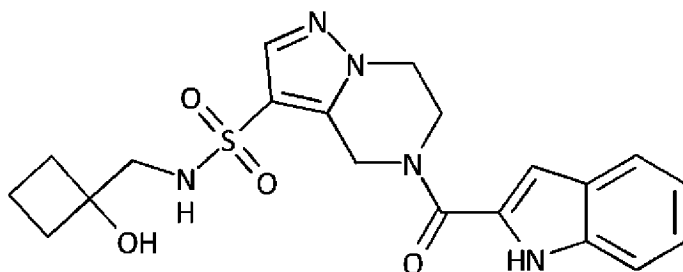
5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,05 мин, m/z 346 [M+H]⁺

Пример 27

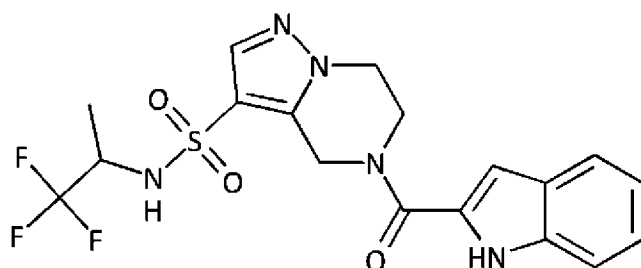
N-[(1-гидроксициклобутил)метил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,18 мин, m/z 430 [M+H]⁺

Пример 28

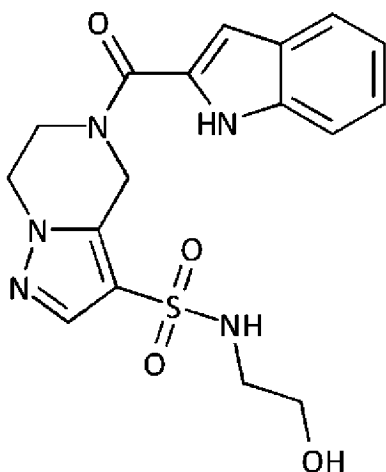
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,38 мин, m/z 442 [M+H]⁺

Пример 29

N-(2-гидроксиэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонамид

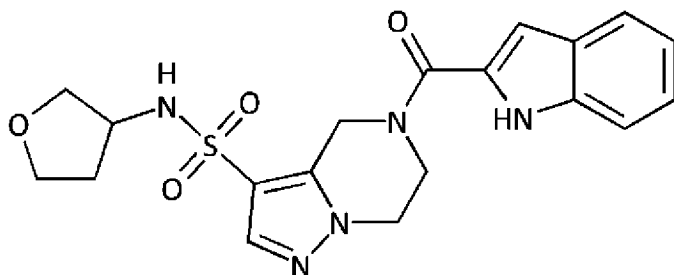


Rt (Метод Н) 1,03 мин, m/z 390 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73 (с, 1H), 8,01-7,16 (м, 5H), 7,08 (дд, $J=8,0$, 6,8 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,41-4,92 (м, 2H), 4,89-4,48 (м, 1H), 4,46-4,01 (м, 4H), 3,44-3,37 (м, 2H), 2,83 (т, $J=6,3$ Гц, 2H).

Пример 30

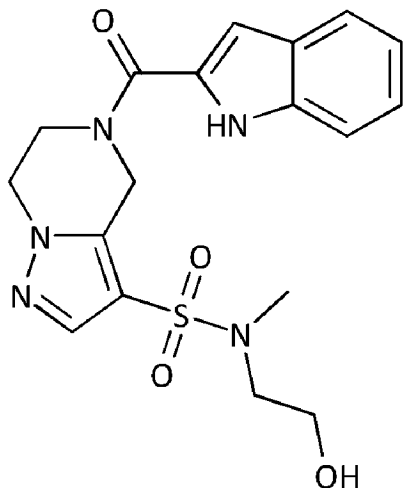
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(оксолан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,15 мин, m/z 416 $[M+H]^+$

Пример 31

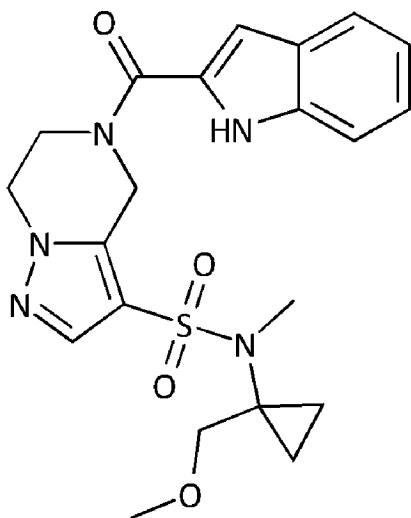
N-(2-гидроксиэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,09 мин, m/z 404 [M+H]⁺

Пример 32

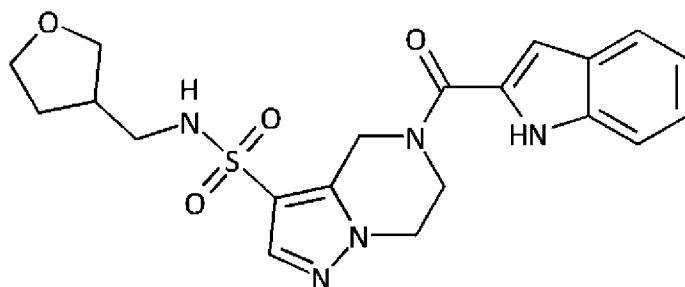
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,36 мин, m/z 444 [M+H]⁺

Пример 33

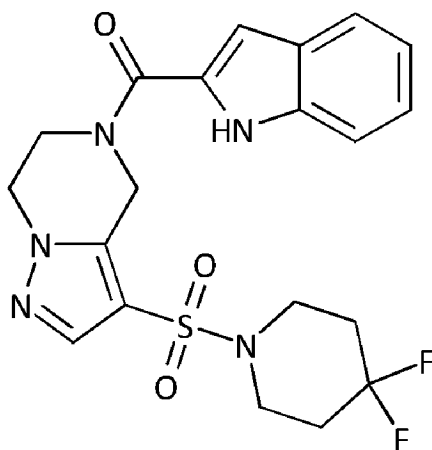
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,17 мин, m/z 430 [M+H]⁺

Пример 34

2-{3-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил}-1H-индол



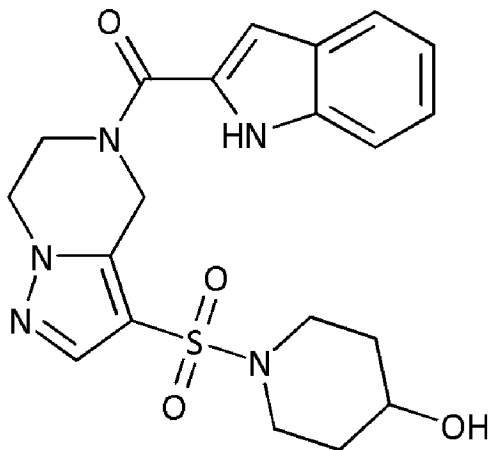
Стадия 1: К трет-бутил-3-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)сульфонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилату (0,036 г, 0,09 ммоль) добавляли HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали под вакуумом, получая гидрохлорид 4,4-дифтор-1-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонил}пиперидина в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Смесь индол-2-карбоновой кислоты (0,232 г, 1,440 ммоль) и HATU (0,546 г, 1,436 ммоль) в DMF (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Одну шестнадцатую часть этой смеси затем добавляли к 4,4-дифтор-1-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонил}пиперидину (0,09 ммоль). Затем добавляли DIPEA (0,047 мл, 0,270 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,016 г, выход 40%).

Rt (Метод Н) 1,44 мин, m/z 450 $[M+H]^+$

Пример 35

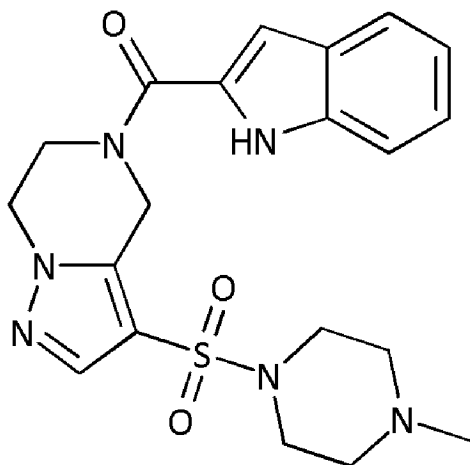
1-{[5-(1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ол



Rt (Метод Н) 1,14 мин, m/z 430 $[M+H]^+$

Пример 36

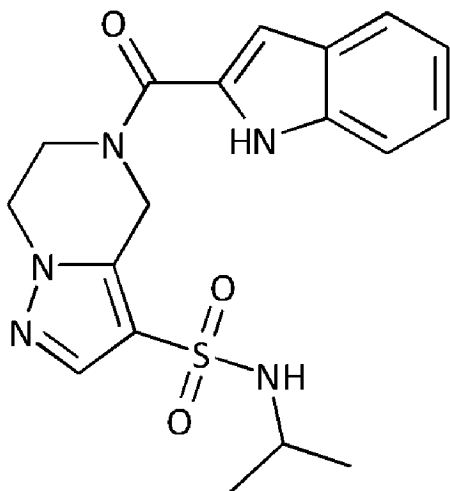
2-{3-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил}-1Н-индол



Rt (Метод Н) 0,77 мин, m/z 429 [M+H]⁺

Пример 37

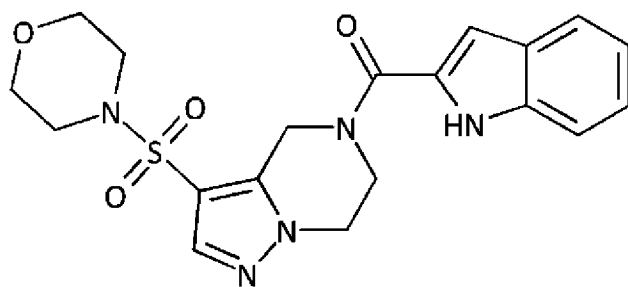
5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-(пропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,28 мин, m/z 388 [M+H]⁺

Пример 38

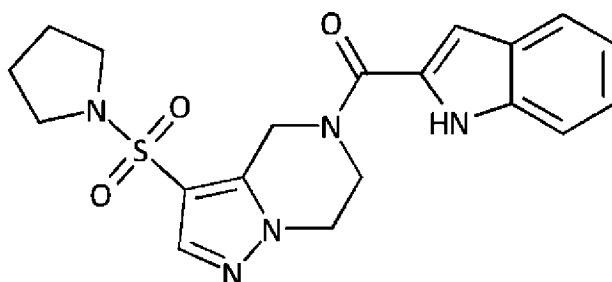
2-[3-(морфолин-4-сульфонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил]-1Н-индол



Rt (Метод Н) 1,25 мин, m/z 416 $[M+H]^+$

Пример 39

2-[3-(пирролидин-1-сульфонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил]-1Н-индол



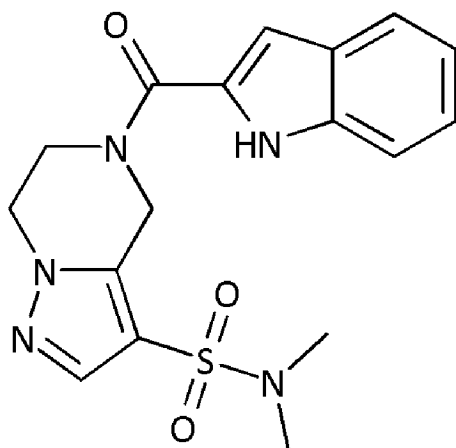
Стадия 1: К трет-бутил-3-(пирролидин-1-сульфонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилату (0,0321 г, 0,09 ммоль) добавляли HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме, получая гидрохлорид 1-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонил}пирролидина в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Смесь индол-2-карбоновой кислоты (0,232 г, 1,440 ммоль) и HATU (0,546 г, 1,436 ммоль) в DMF (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Одну шестнадцатую часть этой смеси добавляли к гидрохлориду 1-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонил}пирролидина (0,09 ммоль). Затем добавляли DIPEA (0,047 мл, 0,270 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,019 г, выход 53%).

Rt (Метод Н) 1,33 мин, m/z 400 $[M+H]^+$

Пример 40

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N, N-диметил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-сульфонамид

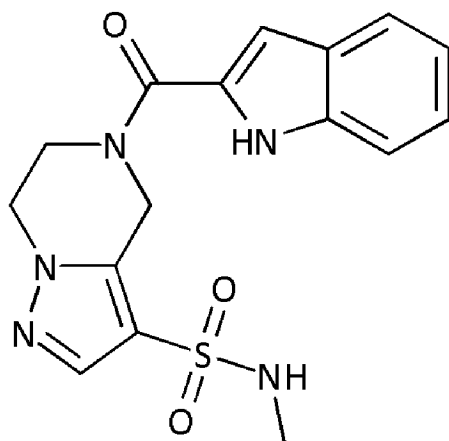


Rt (Метод Н) 1,26 мин, m/z 374 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,78-7,61 (м, 1H), 7,51-7,39 (м, 1H), 7,32-7,17 (м, 1H), 7,17-7,03 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,40-4,91 (м, 2H), 4,62-4,09 (м, 4H), 2,60 (с, 6H).

Пример 41

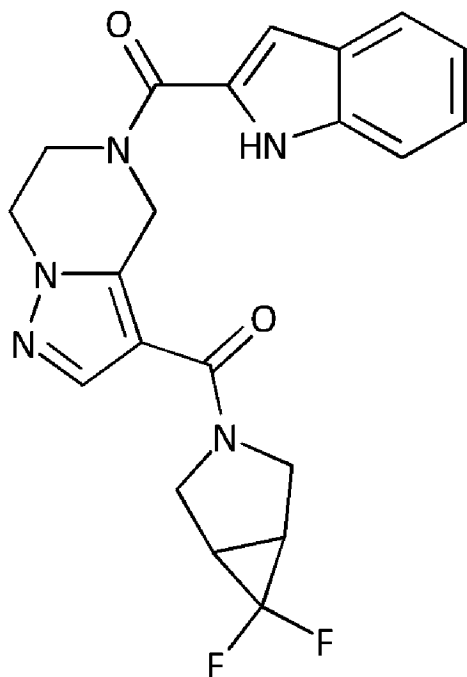
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-сульфонамид



Rt (Метод Н) 1,14 мин, m/z 360 [M+H]⁺

Пример 42

2-(3-{6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил)-1H-индол

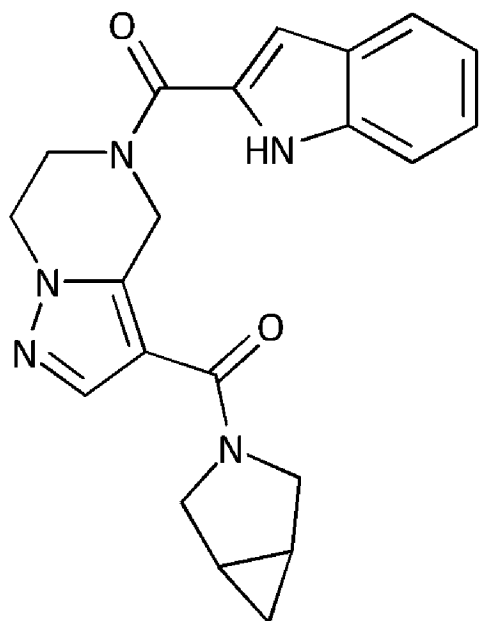


Rt (Метод А) 2,98 мин, m/z 412 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,73-11,66 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (ддд, $J=8,3, 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,28 (д, $J=25,9$ Гц, 4H), 4,09 (с, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,72 (с, 1H), 2,54 (с, 2H).

Пример 43

2-(3-{3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбонил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбонил)-1H-индол

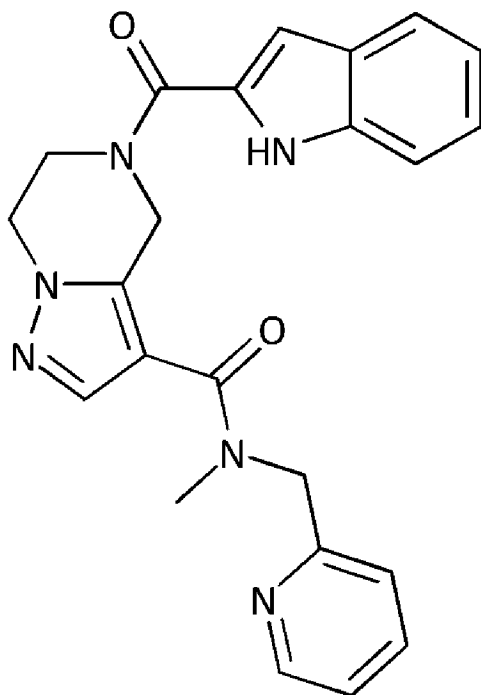


Rt (Метод А) 2,89 мин, m/z 376 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,37-4,16 (м, 4H), 3,79 (м, 3H), 1,60 (м, 2H), 0,68 (м, 1H), 0,06 (м, 1H).

Пример 44

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(пиридин-2-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

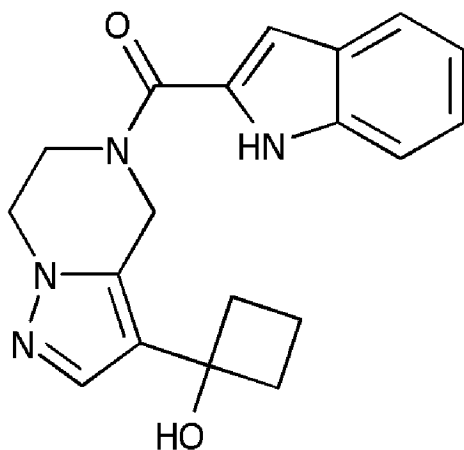


Rt (Метод А) 2,79 мин, m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,59-8,43 (м, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25 (дт, $J=22,0, 6,7$ Гц, 2H), 7,08 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,28 (м, 2H), 2,93 (с, 2H).

Пример 45

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]циклобутан-1-ол

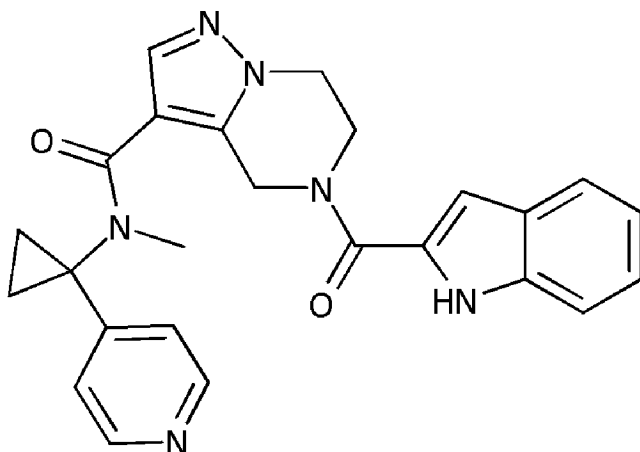


Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,25-4,75 (м, 2H), 4,30-4,16 (м, 4H), 2,35-2,16 (м, 4H), 1,80-1,66 (м, 1H), 1,62-1,47 (м, 1H).

Пример 46

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Стадия 1: Трет-бутил-3-(метил(1-(пиридин-4-ил)циклопропил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилат (102 мг, 0,257 ммоль) растворяли в 4M HCl в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли диоксаном (4 мл) и концентрировали, а затем упаривали совместно с толуолом (2 x 10 мл), получая гидрохлорид N-метил-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества (0,098 г, выход 100%).

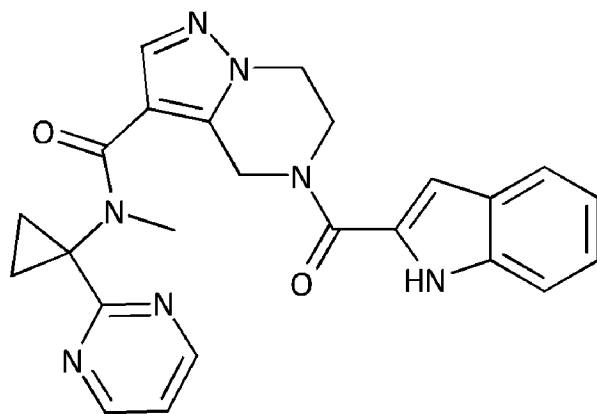
Стадия 2: К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (20,63 мг, 0,128 ммоль) в DMSO (0,6 мл) добавляли HATU (53,5 мг, 0,141 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли смесь гидрохлорида N-метил-N-(1-(пиридин-4-ил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (42,7 мг, 0,128 ммоль) и триэтиламина (0,089 мл, 0,640 ммоль) в DMSO (0,7 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,024 г, выход 42%).

Rt (Метод А) 2,83 мин, m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,61-8,28 (м, 2H), 7,75-7,57 (м, 1H), 7,51-7,34 (м, 1H), 7,29-7,15 (м, 1H), 7,15-6,83 (м, 5H), 5,43-4,96 (м, 2H), 4,45-3,97 (м, 4H), 3,26-2,93 (м, 3H), 1,80-1,32 (м, 4H).

Пример 47

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Стадия 1: К трет-бутил-3-(метил(1-(пиримидин-2-ил)циклопропил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-5(4Н)-карбоксилату (100 мг, 0,251 ммоль) добавляли 4М НСl в диоксане (1,4 мл, 5,60 ммоль). Через короткий промежуток времени реакционную смесь разбавляли диоксаном (0,6 мл). Добавляли дополнительно 4М НСl в диоксане (3,2 мл, 12,8 ммоль), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь концентрировали, получая гидрохлорид N-метил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,160 г).

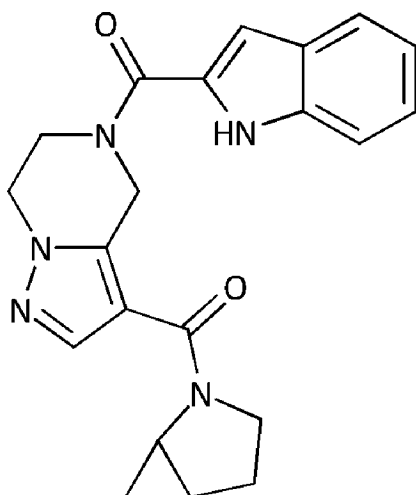
Стадия 2: К раствору 1Н-индол-2-карбоновой кислоты (38,5 мг, 0,239 ммоль) в безводном DMSO (0,7 мл) добавляли НАТУ (100 мг, 0,263 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 45 минут, затем добавляли смесь гидрохлорида N-метил-N-(1-(пиримидин-2-ил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамида (80 мг, 0,239 ммоль) и триэтиламина (0,167 мл, 1,195 ммоль) в DMSO (0,7 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат очищали непосредственно хроматографией, получая 5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(пиримидин-2-ил)циклопропил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамида в виде пушистого белого твердого вещества (0,051 г, выход 48%).

Rt (Метод А) 2,86 мин, m/z 442 [M+H]⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1Н), 8,85-8,48 (м, 2Н), 7,75-7,58 (м, 1Н), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,37 (т, J=4,9 Гц, 1Н), 7,30-7,13 (м, 1Н), 7,13-7,02 (м, 1Н), 7,02-6,87 (м, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 5,46-4,90 (м, 2Н), 4,45-3,94 (м, 4Н), 3,30-2,98 (м, 3Н), 1,95-1,30 (м, 4Н).

Пример 48

2-(3-{2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбонил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбонил)-1Н-индол

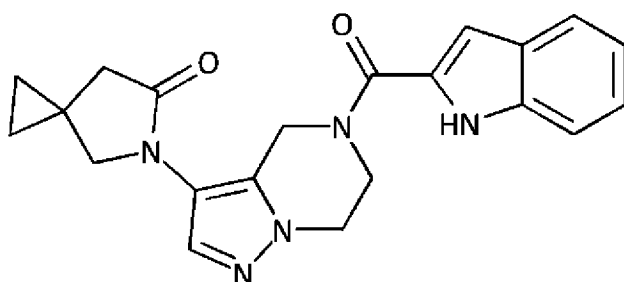


Rt (Метод А) 2,89 мин, m/z 376 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,17-7,71 (м, 1H), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,15-7,02 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,30 (д, $J=30,9$ Гц, 4H), 3,75 (д, $J=117,4$ Гц, 2H), 3,27 (м, 1H), 2,19-1,44 (м, 3H), 0,84 (д, $J=141,0$ Гц, 2H).

Пример 49

5-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он



Стадия 1: К трет-бутил-3-(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-5(4Н)-карбоксилату (21 мг, 0,063 ммоль) добавляли HCl (4М в диоксане) (395 мкл, 1,579 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Дополнительно добавляли HCl (4М в диоксане) (95 мкл, 0,379 ммоль), и смесь перемешивали в течение 45 минут. Реакционную смесь разбавляли диоксаном (6 мл) и концентрировали, а затем выпаривали совместно с толуолом (2×6 мл), получая гидрохлорид 5-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-ил}-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она в виде не совсем белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: К раствору 1H-индол-2-карбоновой кислоты (5,16 мг, 0,032 ммоль) в DMSO (213 мкл) добавляли HATU (13,38 мг, 0,035 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Затем добавляли смесь гидрохлорида 5-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-3-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (8,60 мг, 0,032 ммоль) и Et_3N (22,30 мкл, 0,160 ммоль) в DMSO (213 мкл), и

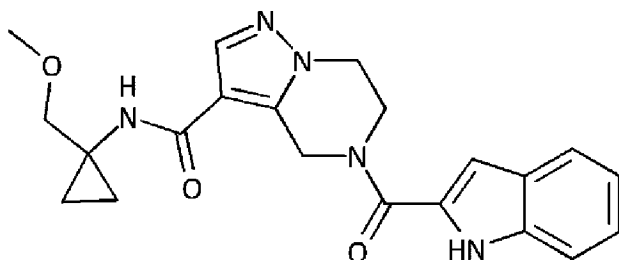
реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0029 г, выход 24%).

Rt (Метод А) 2,91 мин, m/z 376 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,14-4,80 (м, 2H), 4,37-4,10 (м, 4H), 3,65 (с, 2H), 2,47 (с, 2H), 0,72-0,64 (м, 4H).

Пример 50

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

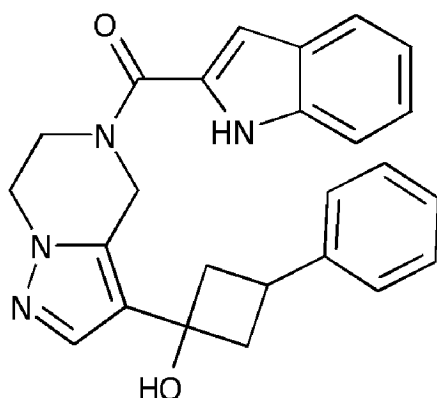


Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 337 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (ддд, $J=8,1, 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,08 (ддд, $J=8,2, 6,9, 0,9$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,48-4,95 (м, 2H), 4,41-4,09 (м, 4H), 3,41 (с, 2H), 3,24 (с, 3H), 0,82-0,61 (м, 4H).

Пример 51

1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]-3-фенилциклобутан-1-ол

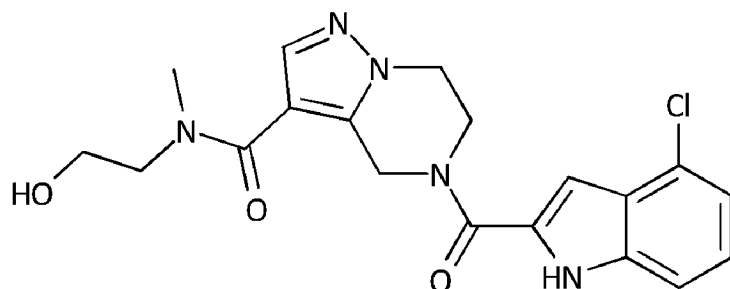


Rt (Метод А) 3,27 мин, m/z 413 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 7,68-7,60 (м, 2H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,35-7,23 (м, 4H), 7,25-7,13 (м, 2H), 7,07 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,37-4,72 (м, 2H), 4,46-4,03 (м, 4H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 2H).

Пример 52

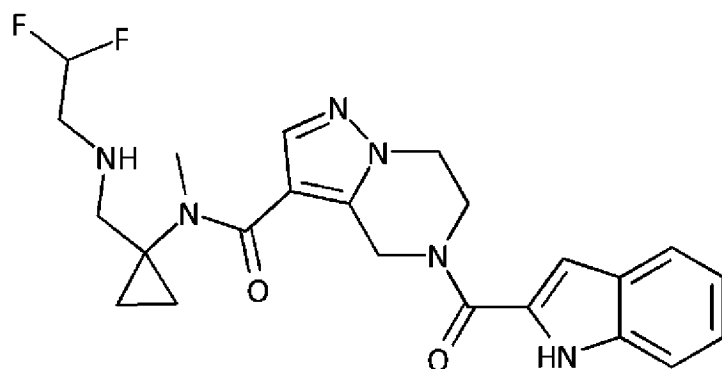
5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,8 мин, m/z 402/404 [M+H]⁺

Пример 53

N-(1-[[2,2-дифторэтил]амино]метил}циклопропил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

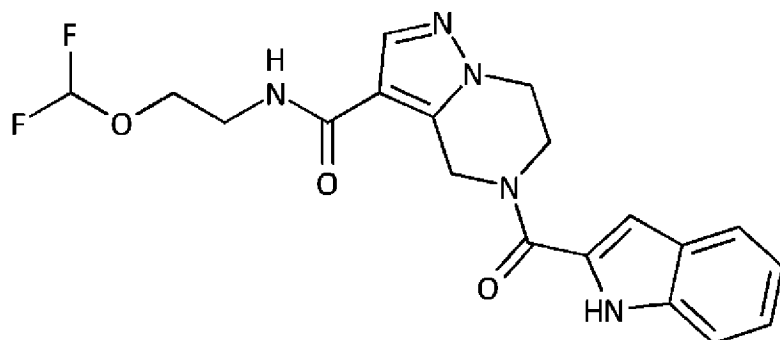


Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 457 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 8,09-7,74 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (ддд, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,0, 6,9, 1,0 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,95 (т, J=56,3 Гц, 1H), 5,36-4,78 (м, 2H), 4,46-3,99 (м, 4H), 3,26-2,70 (м, 7H), 2,24 (с, 1H), 1,19-0,67 (м, 4H).

Пример 54

N-[2-(дифторметокси)этил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

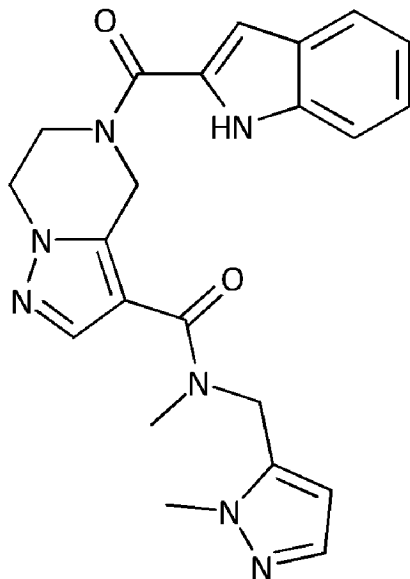


Rt (Метод А2) 3,18 мин, m/z 404 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,32 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,67 (т, $J=76,0$ Гц, 1H), 5,40-4,96 (м, 2H), 4,41-4,12 (м, 4H), 3,89 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,47-3,39 (м, 3H).

Пример 55

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

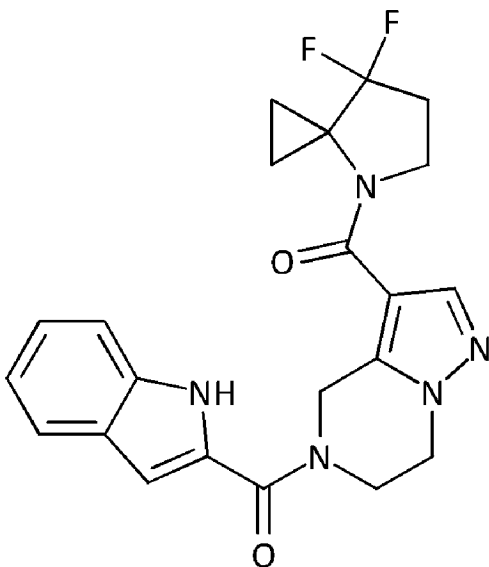


Rt (Метод А) 2,7 мин, m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,66 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,23-6,11 (м, 1H), 5,33-4,94 (м, 2H), 4,78-4,63 (м, 2H), 4,38-4,15 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 3,08 (с, 3H).

Пример 56

2-(3-{7,7-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол

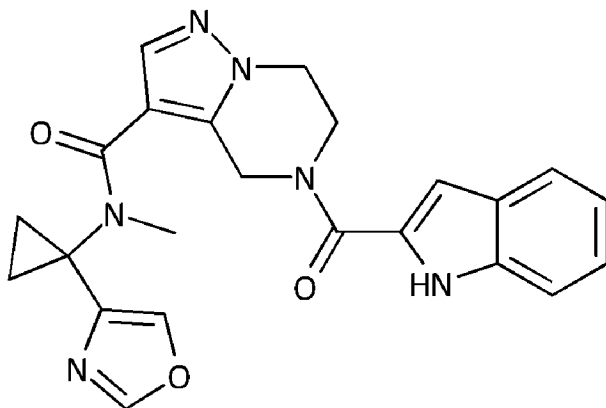


Rt (Метод А) 3,2 мин, m/z 426 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,13-7,03 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,21-4,92 (м, 2H), 4,38-4,15 (м, 4H), 4,01 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,07-1,91 (м, 2H), 0,94-0,78 (м, 2H).

Пример 57

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(1,3-оксазол-4-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



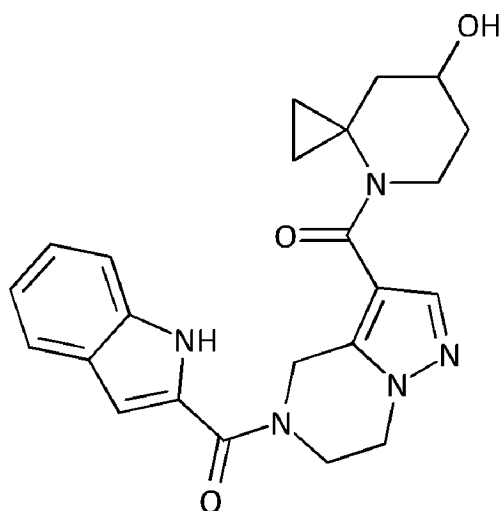
К раствору 5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,161 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл) добавляли HATU (61,3 мг, 0,161 ммоль). Полученный раствор перемешивали в атмосфере N₂ в течение 30 минут, после чего добавляли раствор гидрохлорида N-метил-1-(оксазол-4-ил)циклопропан-1-амин (28,1 мг, 0,161 ммоль) и Et₃N (0,074 мл, 0,532 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем фильтровали и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,032 г, выход 46%).

Rt (Метод А) 2,85 мин, m/z 431 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,40-7,14 (м, 2H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,45-4,90 (м, 2H), 4,43-3,97 (м, 4H), 3,03 (с, 3H), 1,65-1,17 (м, 4H).

Пример 58

4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол

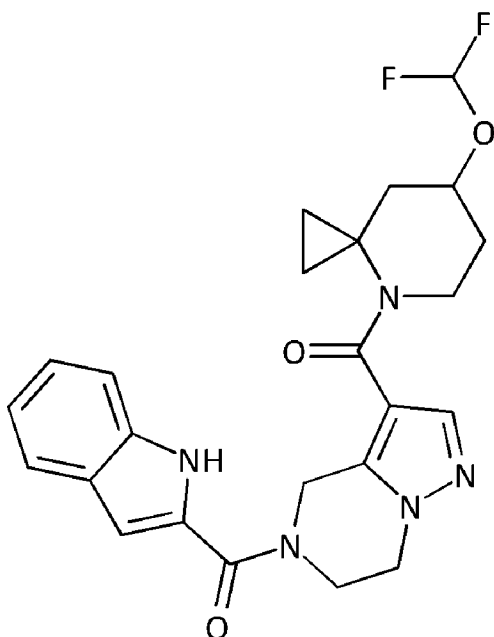


Rt (Метод А) 2,64 мин, m/z 420 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,44-4,88 (м, 2H), 4,84-4,64 (м, 1H), 4,46-4,04 (м, 5H), 3,91-3,73 (м, 1H), 3,18-2,76 (м, 1H), 1,94-1,65 (м, 2H), 1,58-1,07 (м, 2H), 1,00-0,74 (м, 2H), 0,67-0,45 (м, 2H).

Пример 59

2-{3-[7-(дифторметокси)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил}-1H-индол



К раствору 5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7- тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3- карбоновой кислоты (0,050 г, 0,161 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл) добавляли HATU (61,3 мг, 0,161 ммоль). Полученный раствор перемешивали в атмосфере N_2 в течение 30 минут, после чего добавляли раствор 7-(дифторметокси)-4-азаспиро[2.5]октана (28,6 мг, 0,161 ммоль) и Et_3N (0,074 мл, 0,532 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл). Смесь

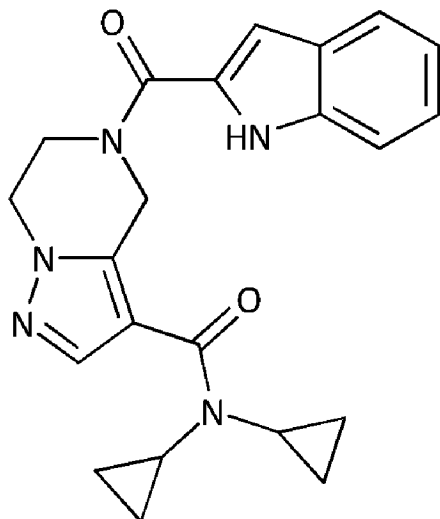
перемешивали в течение 1 часа, затем фильтровали и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,037 г, выход 26%).

Rt (Метод А) 3,16 мин, m/z 470 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,99-6,53 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,54-4,02 (м, 6H), 2,06-1,33 (м, 4H), 1,03-0,51 (м, 4H).

Пример 60

N, N-дициклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

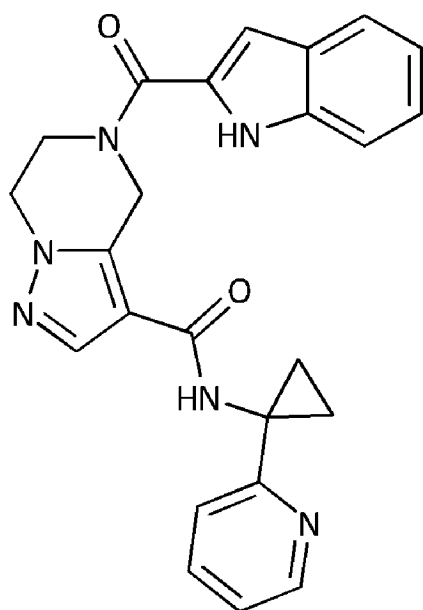


Rt (Метод А) 2,95 мин, m/z 390 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,15 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,39-4,97 (м, 2H), 4,38-4,10 (м, 4H), 2,86-2,69 (м, 2H), 0,83-0,56 (м, 8H).

Пример 61

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(пиридин-2-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

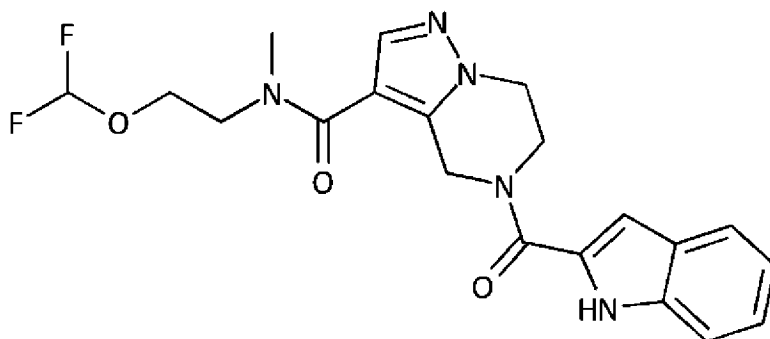


Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 427 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,47-8,36 (м, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,31 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,01 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 5,39-4,99 (м, 2H), 4,42-4,11 (м, 4H), 1,58-1,41 (м, 2H), 1,28-1,11 (м, 2H).

Пример 62

N-[2-(дифторметокси)этил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

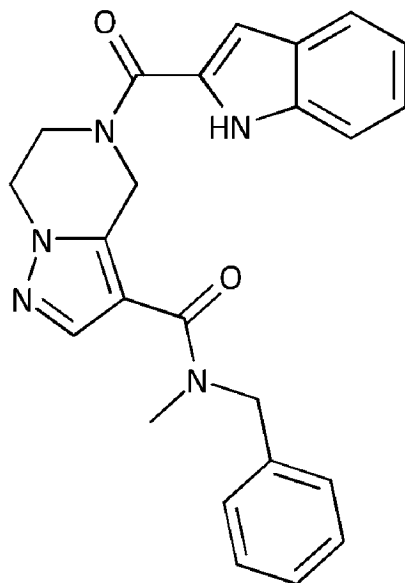


Rt (Метод А) 2,91 мин, m/z 418 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 7,91-7,74 (м, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,68 (т, $J=75,7$ Гц, 1H), 5,27-4,94 (м, 2H), 4,38-4,17 (м, 4H), 4,06-3,94 (м, 2H), 3,75-3,60 (м, 2H), 3,29-2,80 (м, 3H).

Пример 63

N-бензил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

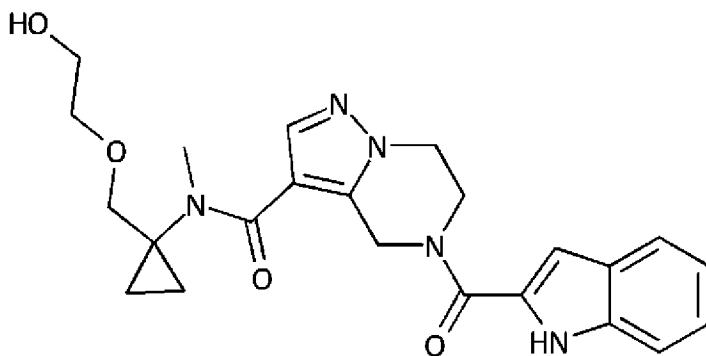


Rt (Метод А) 3,14 мин, m/z 414 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 8,03-7,75 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,39-7,17 (м, 6H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,42-4,90 (м, 2H), 4,80-4,55 (м, 2H), 4,37-4,19 (м, 4H), 3,26-2,73 (м, 3H).

Пример 64

N-{1-[(2-гидроксиэтокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-карбоксамид



Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-((1-((2-гидроксиэтокси)метил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилата (100 мг, 0,254 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (2 мл, 8,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут, затем концентрировали и упаривали с помощью DCM, получая N-{1-[(2-гидроксиэтокси)метил]циклопропил}-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-карбоксамид в виде твердого вещества розового цвета, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Индол-2-карбоновую кислоту (20,46 мг, 0,127 ммоль) растворяли в безводном DMSO (0,4 мл) и добавляли HATU (57,9 мг, 0,152 ммоль). Смесь перемешивали 10 минут. В отдельном сосуде в безводном DMSO (0,4 мл) растворяли

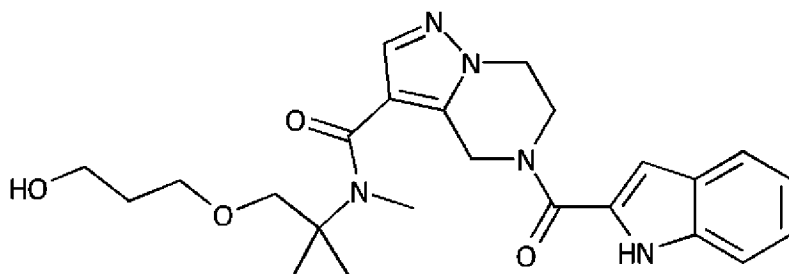
гидрохлорид N-(1-((2-гидроксиэтокси)метил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (42 мг, 0,127 ммоль) и добавляли триэтиламин (0,088 мл, 0,635 ммоль). Добавляли несколько капель воды до получения почти прозрачного раствора. Смеси объединяли и перемешивали в течение 1 часа, затем фильтровали, промывая метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого порошка (0,0387 г, выход 70%).

Rt (Метод В) 2,68 мин, m/z 438 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,10-7,78 (м, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,43-4,84 (м, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,38-4,01 (м, 4H), 3,69-3,55 (м, 2H), 3,55-3,40 (м, 4H), 3,25-2,83 (м, 3H), 1,30-0,59 (м, 4H).

Пример 65

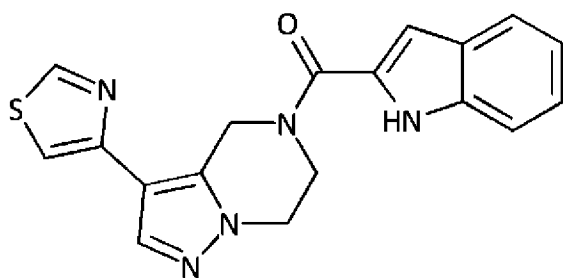
N-{1-[(3-гидроксипропокс)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод В) 2,76 мин, m/z 452 $[M+H]^+$

Пример 66

2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил]-1H-индол

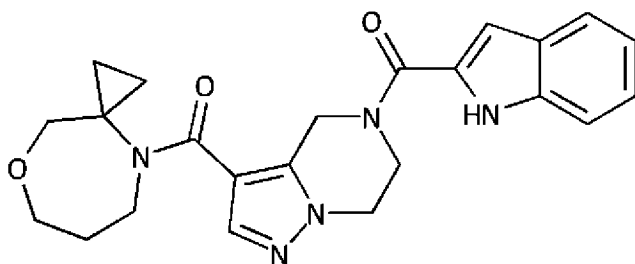


К раствору гидрохлорида 4-{4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил}-1,3-тиазола (0,0291 г, 0,12 ммоль) в DMSO (0,4 мл) добавляли каплю воды. Затем добавляли NEt_3 (0,075 мл, 0,538 ммоль). В отдельном сосуде в DMSO (3,8 мл) растворяли индол-2-карбоновую кислоту (0,212 г) и HATU (0,600 г). Через 10 минут к раствору амина добавляли 0,4 мл этого раствора, и эту смесь перемешивали в течение 48 часов. Затем смесь фильтровали, и фильтр промывали метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0275 г, выход 66%).

Rt (Метод В) 3,02 мин, m/z 350 $[M+H]^+$

Пример 67

4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил]-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан

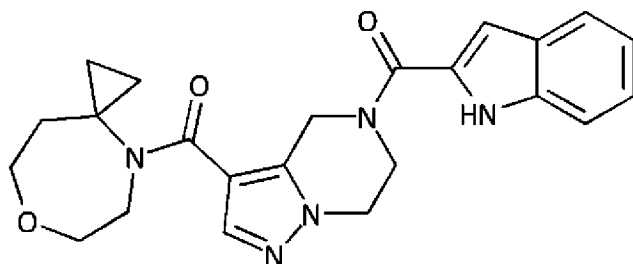


К раствору индол-2-карбоновой кислоты (0,019 мг, 0,12 ммоль) в DMSO (0,4 мл) добавляли НАТУ (0,054 г, 0,144 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,075 мл, 0,538 ммоль) и раствор 8-окса-4-азаспиро[2.6]нонана (0,0375 г, 0,12 ммоль) в DMSO (0,4 мл), и смесь перемешивали в течение 48 часов. Затем смесь фильтровали, промывали метанолом (0,1 мл) и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого порошка (0,035 г, выход 65%).

Rt (Метод В) 2,81 мин, m/z 420 $[M+H]^+$

Пример 68

4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил]-7-окса-4-азаспиро[2.6]нонан

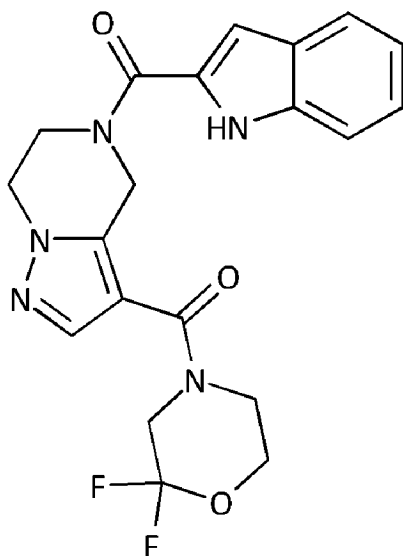


К раствору индол-2-карбоновой кислоты (0,019 мг, 0,12 ммоль) в DMSO (0,4 мл) добавляли НАТУ (0,054 г, 0,144 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,075 мл, 0,538 ммоль) и раствор 7-окса-4-азаспиро[2.6]нонана (0,0370 г, 0,12 ммоль) в DMSO (0,4 мл), и смесь перемешивали в течение 48 часов. Затем смесь фильтровали, промывали метанолом (0,1 мл) и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого порошка (0,026 г, выход 53%).

Rt (Метод В) 2,81 мин, m/z 420 $[M+H]^+$

Пример 69

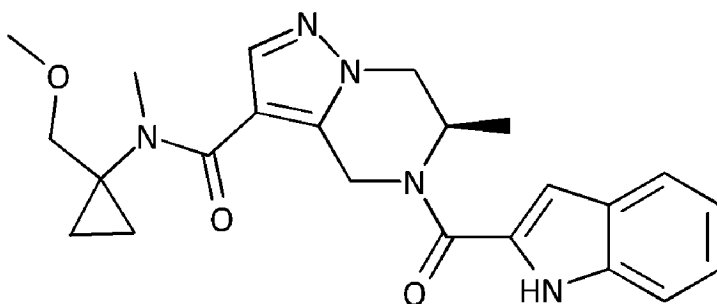
2-[3-(2,2-дифторморфолин-4-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод В) 3,01 мин, m/z 416 $[M+H]^+$

Пример 70

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксаимид (энантиомер 1, абсолютная конфигурация неизвестна)



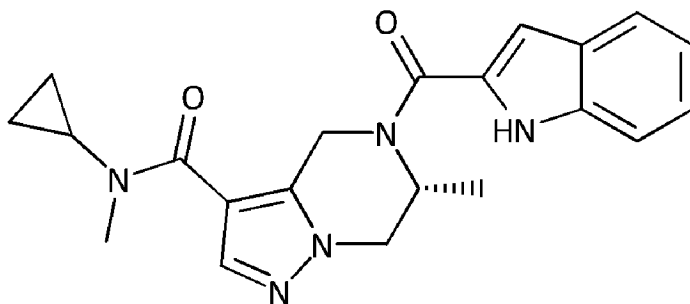
Rt (Метод А) 3,03 мин, m/z 422 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 8,04-7,88 (м, 1H), 7,68-7,62 (м, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,83-5,38 (м, 1H), 5,38-5,19 (м, 1H), 5,02-4,55 (м, 1H), 4,50-4,26 (м, 1H), 4,17 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,64-3,46 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,15-2,90 (м, 3H), 1,34-0,64 (м, 7H).

Стереохимически чистый материал получали путем разделения рацемата (пример 1) с помощью хиральной SFC, используя колонку Phenomenex Cellulose-1 (250 x 21,2 мм, 5 мкм), скорость потока 70 мл/мин, температура колонки 35°C, 170 бар. Элюент А - CO_2 , элюент В - метанол/20 mM аммиак, линейный градиент элюирования $t=0$ минут 10% В, $t=6,5$ минут 40% В, $t=8$ минут 40% В.

Пример 71

N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксаимид (энантиомер 2, абсолютная конфигурация неизвестна)



Стадия 1: В сухом DMSO (3 мл) растворяли 5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,355 ммоль), и добавляли HATU (149 мг, 0,391 ммоль). Смесь перемешивали 10 минут. Добавляли триэтиламин (0,248 мл, 1,777 ммоль), а затем раствор гидрохлорида N-метилциклопропанамина (38,2 мг, 0,355 ммоль) в безводном DMSO (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакцию гасили несколькими каплями воды и очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, получая трет-бутил-3-[циклопропил(метил)карбамоил]-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат в виде бесцветного масла (0,109 г, выход 83%).

Стадия 2: Трет-бутил-3-(циклопропил(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)карбоксилат (109 мг, 0,293 ммоль) растворяли в HCl (4М в диоксане) (1 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали и упаривали с DCM, получая гидрохлорид N-циклопропил-N,6-диметил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,076 г, выход 90%).

Стадия 3: Индол-2-карбоновую кислоту (13,99 мг, 0,087 ммоль) растворяли в безводном DMSO (0,4 мл) и добавляли HATU (36,3 мг, 0,095 ммоль). В отдельном сосуде в безводном DMSO (0,4 мл) суспендировали гидрохлорид N-циклопропил-N,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (25 мг, 0,087 ммоль) и триэтиламин (0,060 мл, 0,434 ммоль). Две смеси объединяли и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли несколько капель воды, и реакционную смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0183 г, выход 56%).

Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 378 [M+H]⁺

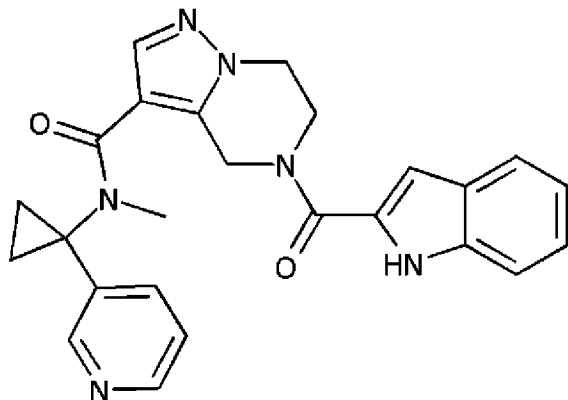
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,56 (д, J=18,6 Гц, 1H), 5,36-5,21 (м, 1H), 4,87-4,64 (м, 1H), 4,47-4,31 (м, 1H), 4,19 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,16-3,02 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,90-0,74 (м, 2H), 0,67-0,51 (м, 2H).

Стереохимически чистый материал получали путем разделения рацемата (пример 2) с помощью хиральной SFC, используя колонку Phenomenex Cellulose-1 (250 x 21,2 мм, 5 мкм), скорость потока 70 мл/мин, температура колонки 35°C, 170 бар. Элюент А - CO₂,

элюент В - метанол/20 mM аммиак, линейный градиент элюирования $t=0$ минут 10% В, $t=6,5$ минут 40% В, $t=8$ минут 40% В.

Пример 72

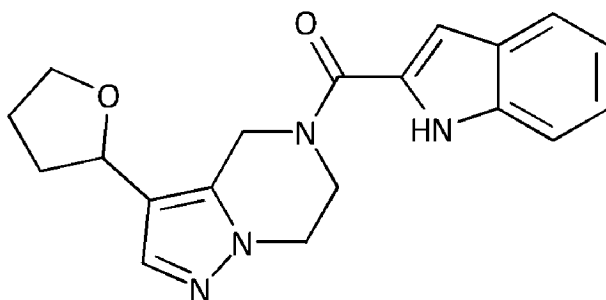
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-[1-(пиридин-3-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод В) 2,36 мин, m/z 441 $[M+H]^+$

Пример 73

2-[3-(оксолан-2-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил]-1H-индол



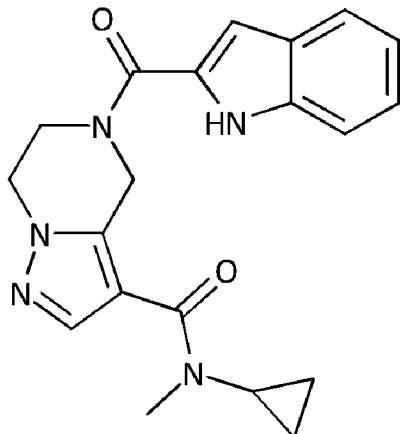
Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-(тетрагидрофуран-2-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилата (35 мг, 0,119 ммоль) в DCM (0,2 мл) добавляли HCl (4M в диоксане) (1 мл, 4,00 ммоль). Через 1 час реакционную смесь концентрировали и промывали DCM, получая гидрохлорид 3-(оксолан-2-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразина в виде не совсем белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки

Стадия 2: К раствору гидрохлорида 3-(оксолан-2-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразина (0,0276 г, 0,12 ммоль) в DMSO (0,4 мл) добавляли каплю воды. Затем добавляли NEt_3 (0,075 мл, 0,538 ммоль). В отдельном сосуде в DMSO (3,8 мл) растворяли индол-2-карбоновую кислоту (0,212 г) и HATU (0,600 г). Через 10 минут к раствору амина добавляли 0,4 мл этого раствора, и смесь перемешивали в течение 48 часов. Затем смесь фильтровали, и фильтр промывали метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0042 г, выход 10%).

Rt (Метод В) 2,93 мин, m/z 337 $[M+H]^+$

Пример 74

N-циклопропил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

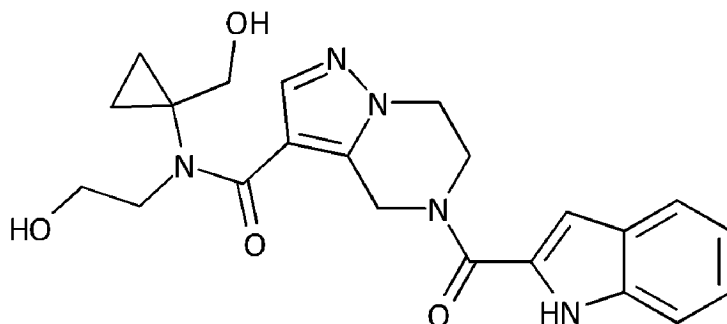


Rt (Метод В) 2,86 мин, m/z 346 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,44-4,88 (м, 2H), 4,37-4,17 (м, 4H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 0,84-0,75 (м, 2H), 0,63-0,54 (м, 2H).

Пример 75

N-(2-гидроксиэтил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

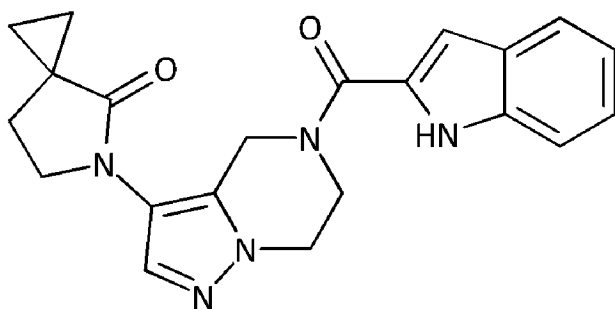


Rt (Метод В) 2,59 мин, m/z 424 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,36-4,98 (м, 3H), 4,91-4,74 (м, 1H), 4,51-3,99 (м, 4H), 3,82-3,38 (м, 6H), 1,35-0,59 (м, 4H).

Пример 76

5-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-4-он



Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-(4-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилата (80 мг, 0,241 ммоль) в DCM (0,4 мл) добавляли HCl (4М в диоксане) (2 мл, 8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали и промывали DCM, получая гидрохлорид 5-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил}-5-азаспиро[2.4]гептан-4-она в виде не совсем белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

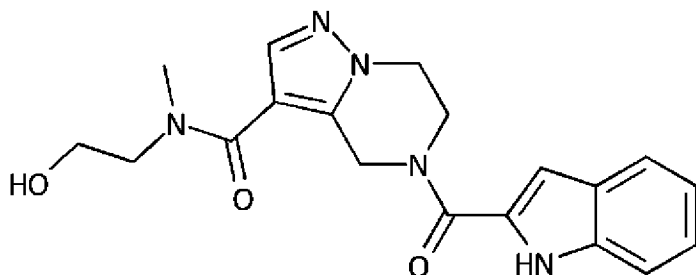
Стадия 2: К раствору индол-2-карбоновой кислоты (19,19 мг, 0,119 ммоль) в DMSO (400 мкл) добавляли HATU (54,3 мг, 0,143 ммоль). Смесь перемешивали 10 минут. В отдельном сосуде в DMSO (400 мкл) растворяли гидрохлорид 5-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-4-она (32 мг, 0,119 ммоль). Добавляли каплю воды и триэтиламин (83 мкл, 0,595 ммоль). Смеси объединяли и перемешивали в течение 1 часа, затем фильтровали и очищали хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,288 г, выход 65%).

Rt (Метод В) 2,91 мин, m/z 374 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,11-4,81 (м, 2H), 4,36-4,15 (м, 4H), 3,80 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,21 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 0,96-0,81 (м, 4H).

Пример 77

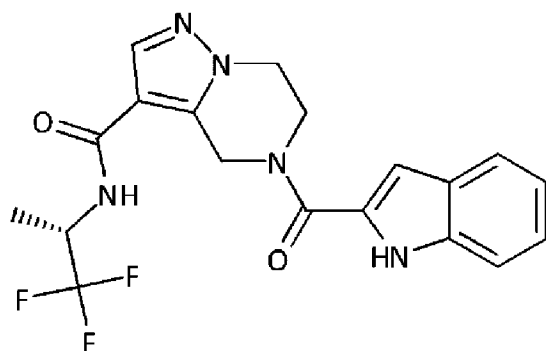
N-(2-гидроксиэтил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А) 2,6 мин, m/z 368 $[M+H]^+$

Пример 78

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

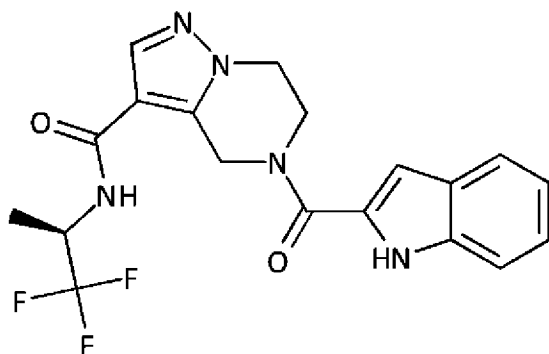


Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 406 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,50-4,91 (м, 2H), 4,89-4,69 (м, 1H), 4,46-4,04 (м, 4H), 1,32 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 79

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамид



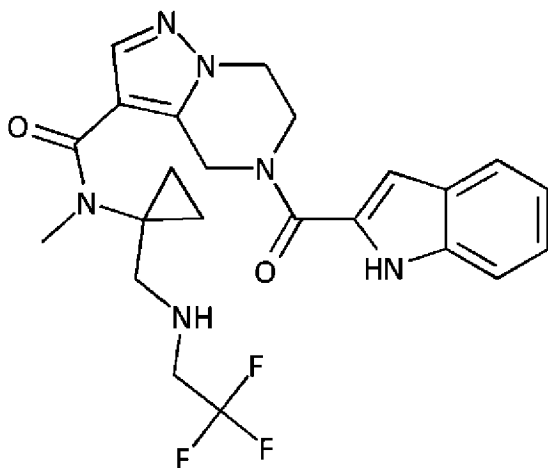
К раствору 5-(1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоновой кислоты (50 мг, 0,161 ммоль) в безводном DMF (0,6 мл) добавляли HATU (61,3 мг, 0,161 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут, затем добавляли раствор гидрохлорида (R)-1,1,1-трифторпропан-2-амин (24,10 мг, 0,161 ммоль) в безводном DMF (0,6 мл), с последующим добавлением триэтиламина (0,074 мл, 0,532 ммоль). Полученный коктейль перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем фильтровали и очищали непосредственно хроматографией, получая продукт в виде белого порошка (0,030 г, выход 46%).

Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 406 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,44-4,99 (м, 2H), 4,89-4,68 (м, 1H), 4,44-4,04 (м, 4H), 1,32 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 80

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(1-[(2,2,2-трифторэтил)амино]метил}циклопропил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамид

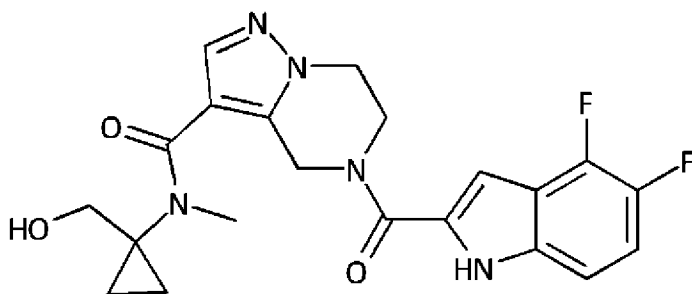


Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 475 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,02-7,72 (м, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,50-7,36 (м, 1H), 7,32-7,13 (м, 1H), 7,13-7,01 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,45-4,80 (м, 2H), 4,45-4,01 (м, 4H), 3,30-2,55 (м, 8H), 1,32-0,60 (м, 4H).

Пример 81

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксаимид



Стадия 1: К трет-бутил-3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-5(4H)-карбоксилату (0,300 г, 0,856 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл, 40,0 ммоль). Затем добавляли метанол (2 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали и выпаривали при пониженном давлении совместно с MeCN (50 мл) и DIPE (2 x 50 мл) при 40°C и пониженном давлении, получая беловатый полутвердый/маслянистый остаток, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: К перемешиваемому раствору 4-5-дифториндол-2-карбоновой кислоты (0,0306 мг, 0,155 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли HATU (0,062 г, 0,162 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем добавляли смесь N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамида (0,050 г, 0,155 ммоль) и NEt_3 (0,108 мл, 0,773 ммоль) в DMF (0,4 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтр промывали MeCN (0,2 мл). Смесь очищали с помощью хроматографии, получая 5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-

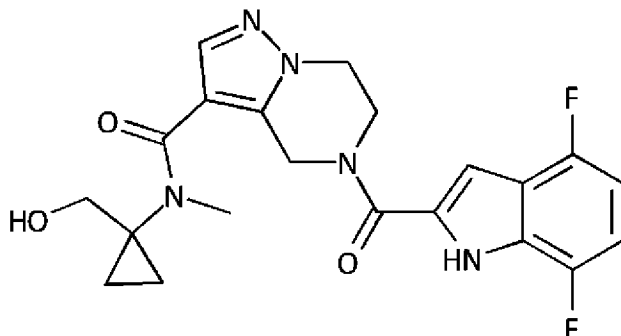
N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,013 г, выход 20%).

Rt (Метод А2) 3,08 мин, m/z 430 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 8,23-7,58 (м, 1H), 7,36-7,16 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,82-4,60 (м, 3H), 4,54-3,99 (м, 4H), 3,85-3,48 (м, 2H), 3,20-2,76 (м, 3H), 1,20-0,43 (м, 4H).

Пример 82

5-(4,7-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

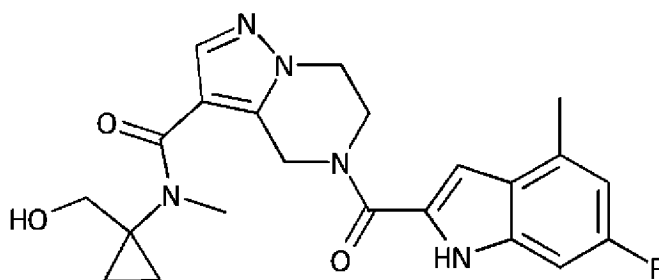


Rt (Метод А2) 3,03 мин, m/z 430 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,21-7,64 (м, 1H), 7,15-6,93 (м, 2H), 6,82 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,54-4,73 (м, 3H), 4,51-3,97 (м, 4H), 3,82-3,46 (м, 2H), 3,24-2,77 (м, 3H), 1,21-0,50 (м, 4H).

Пример 83

5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

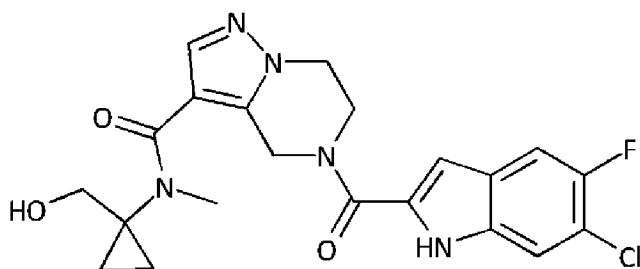


Rt (Метод А2) 3,13 мин, m/z 426 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,75 (с, 1H), 8,23-7,62 (м, 1H), 7,07-6,90 (м, 2H), 6,82-6,73 (м, 1H), 5,67-4,57 (м, 3H), 4,56-4,01 (м, 4H), 3,85-3,47 (м, 2H), 3,22-2,76 (м, 3H), 1,26-0,60 (м, 4H) - один сигнал (3H) совпадает с сигналом DMSO.

Пример 84

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Стадия 1: К трет-бутил-3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)(метил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилату (0,300 г, 0,856 ммоль) добавляли 4М НСl в диоксане (10 мл, 40,0 ммоль). Затем добавляли метанол (2 мл), и реакцию смесь перемешивали в течение 2 часов. Смесь концентрировали и выпаривали совместно с MeCN (50 мл) и DIPE (2 x 50 мл) при 40°C и пониженном давлении, получая беловатый полутвердый/маслянистый остаток, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

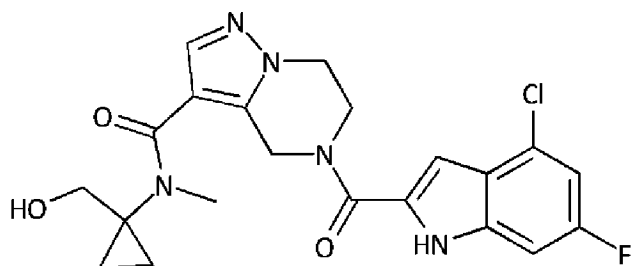
Стадия 2: К перемешиваемому раствору 5-фтор-6-хлор-индол-2-карбоновой кислоты (0,0331 мг, 0,155 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли HATU (0,062 г, 0,162 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, а затем добавляли смесь N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (0,050 г, 0,155 ммоль) и NEt₃ (0,108 мл, 0,773 ммоль) в DMF (0,4 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтр промывали MeCN (0,2 мл). Смесь очищали хроматографией, получая 5-(6-хлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,010 г, выход 14%).

Rt (Метод А2) 3,21 мин, m/z 446/448 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (с, 1H), 8,17-7,82 (м, 1H), 7,67 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,56 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,82-4,56 (м, 3H), 4,52-3,91 (м, 4H), 3,78-3,48 (м, 2H), 3,24-2,73 (м, 3H), 1,21-0,54 (м, 4H).

Пример 85

5-(4-хлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

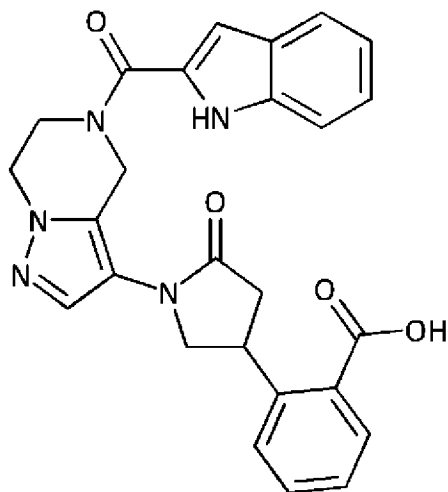


Rt (Метод А2) 3,24 мин, m/z 446/448 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,23 (с, 1H), 8,21-7,74 (м, 1H), 7,19 (д, J=9,4 Гц, 2H), 6,96 (с, 1H), 5,75-4,61 (м, 3H), 4,54-4,01 (м, 4H), 3,86-3,51 (м, 2H), 3,24-2,78 (м, 3H), 1,34-0,59 (м, 4H).

Пример 86

2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил]-5-оксопирролидин-3-ил}бензойная кислота



Стадия 1: К раствору 2-(1-(5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)бензойной кислоты (50 мг, 0,117 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) добавляли HCl (4М в диоксане) (1 мл, 4,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 90 минут, а затем концентрировали и упаривали с DCM, получая гидрохлорид 2-(5-оксо-1-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-3-ил)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

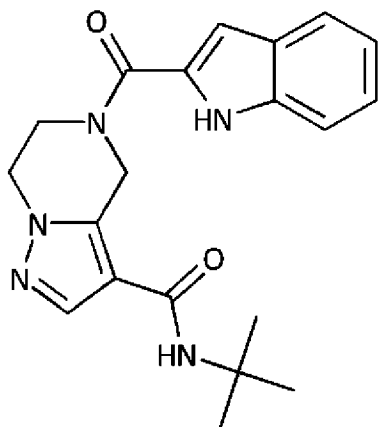
Стадия 2: К раствору индол-2-карбоновой кислоты (18,88 мг, 0,117 ммоль) в DMSO (400 мкл) добавляли HATU (44,5 мг, 0,117 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли триэтиламин (82 мкл, 0,586 ммоль). Затем эту смесь добавляли к раствору гидрохлорида 2-(5-оксо-1-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил)пирролидин-3-ил)бензойной кислоты. (42,5 мг, 0,117 ммоль) в DMSO (400 мкл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой получая продукт в виде белого твердого вещества (0,017 г, выход 31%).

Rt (Метод В2) 3,28 мин, m/z 470 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55-7,34 (м, 3H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,22-4,85 (м, 2H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,34-4,15 (м, 4H), 4,10 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,72 (дд, J=9,5, 6,4 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=16,8, 8,9 Гц, 1H), 2,58 (дд, J=17,0, 7,6 Гц, 1H), один сигнал (1H) совпадает с сигналом воды.

Пример 87

N-трет-бутил-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

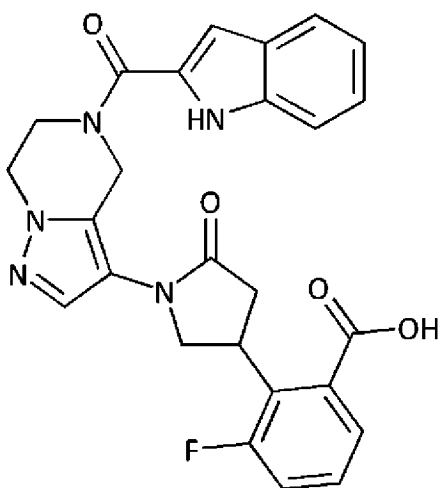


Rt (Метод А) 3,03 мин, m/z 366 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,39-4,95 (м, 2H), 4,33-4,16 (м, 4H), 1,34 (с, 9H).

Пример 88

3-фтор-2-{1-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил]-5-окспирролидин-3-ил}бензойная кислота



Rt (Метод А) 2,33 мин, m/z 488 $[M+H]^+$

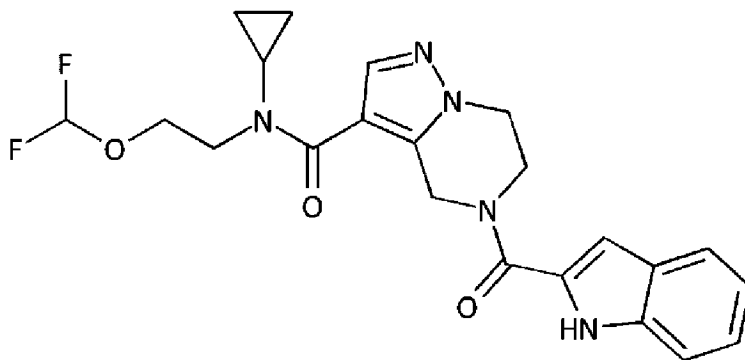
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,75-11,64 (м, 1H), 7,70-7,56 (м, 2H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,42-7,16 (м, 3H), 7,08 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02-6,91 (м, 1H), 5,16-4,84 (м, 2H), 4,62-4,45 (м, 1H), 4,40-4,13 (м, 4H), 4,13-3,99 (м, 1H), 3,87-3,67 (м, 1H), 2,93-2,79 (м, 1H), 2,64-2,52 (м, 2H).

Пример 89

N-[1-(дифторметокси)пропан-2-ил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

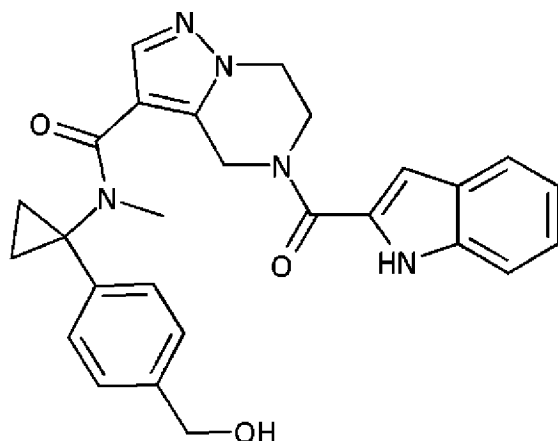
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,09-7,90 (м, 2H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,67 (т, J=75,8 Гц, 1H), 5,44-4,92 (м, 2H), 4,44-4,08 (м, 5H), 3,91-3,67 (м, 2H), 1,15 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Н-циклопропил-N-[2-(дифторметокси)этил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,68 (т, J=75,8 Гц, 1H), 5,39-4,85 (м, 2H), 4,43-4,11 (м, 4H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,75-3,53 (м, 2H), 3,18-2,97 (м, 1H), 0,96-0,74 (м, 2H), 0,69-0,48 (м, 2H).

N-{1-[4-(гидроксиметил)фенил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

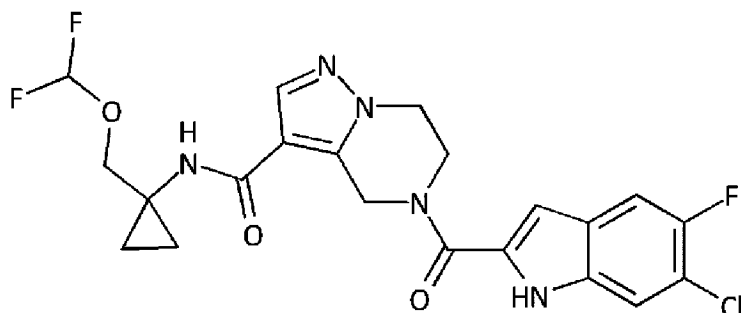


Rt (Метод J) 1,37 мин, m/z 470 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,05-6,90 (м, 4H), 5,16 (с, 3H), 4,47 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,40-3,92 (м, 4H), 3,27-2,93 (м, 3H), 1,58-1,18 (м, 4H).

Пример 92

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

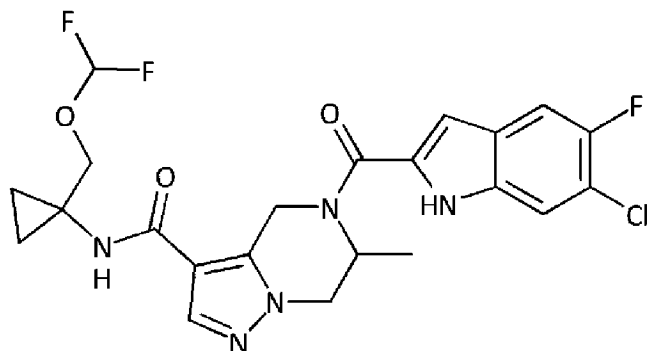


К раствору 5-фтор-6-хлориндол-2-карбоновой кислоты (0,0269 г, 0,126 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли HATU (0,050 г, 0,132 ммоль) и NEt_3 (0,088 мл, 0,629 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли раствор N-(1-[(дифторметокси)метил]циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (0,036 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали, промывая метанолом (0,2 мл). Затем смесь очищали непосредственно с помощью HPLC, получая 5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид в виде белого порошка (0,027 г, выход 44%).

Rt (Метод A2) 3,60 мин, m/z 482/484 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76-7,64 (м, 1H), 7,58 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,67 (т, $J=76,3$ Гц, 1H), 5,69-4,81 (м, 2H), 4,47-4,06 (м, 4H), 3,94 (с, 2H), 0,94-0,69 (м, 4H).

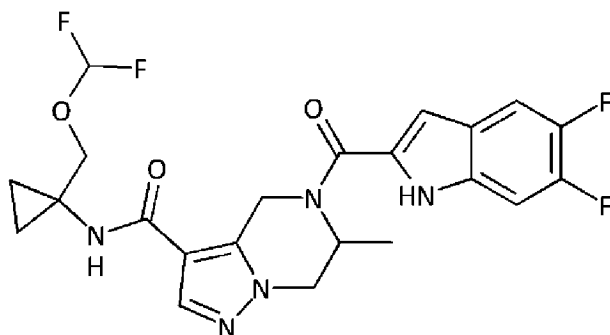
Пример 93 5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод Н) 1,59 мин, m/z 496/498 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,75-7,66 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,2 Гц, 1H), 5,64-5,54 (м, 1H), 5,31-5,18 (м, 1H), 4,91-4,64 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,00-3,88 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,90-0,73 (м, 4H).

Пример 94 5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

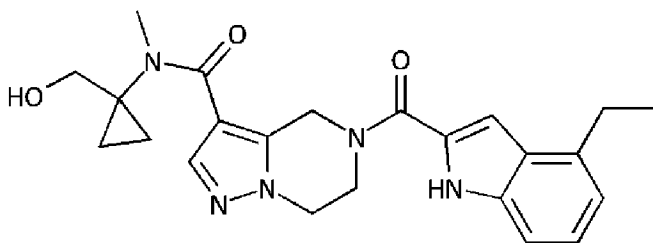


Rt (Метод Н) 1,52 мин, m/z 480 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,89 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,38 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,67 (т, J=76,3 Гц, 1H), 5,64-5,55 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 4,95-4,62 (м, 1H), 4,39-4,26 (м, 1H), 4,20-4,13 (м, 1H), 4,01-3,87 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,90-0,72 (м, 4H).

Пример 95

5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

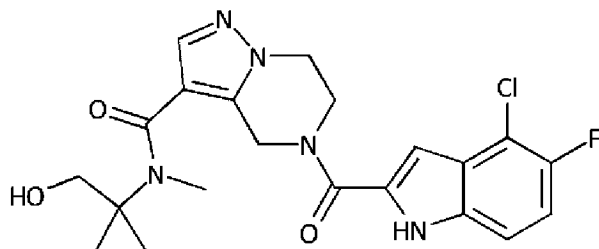


Rt (Метод А2) 3,22 мин, m/z 422 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 8,20-7,62 (м, 1H), 7,27 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,3, 7,1$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,89 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,56-4,56 (м, 3H), 4,53-4,01 (м, 4H), 3,85-3,53 (м, 2H), 3,19-2,93 (м, 3H), 2,89 (кв., $J=7,6$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,19-0,53 (м, 4H).

Пример 96

5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(гидроксиметил)циклопропил]-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

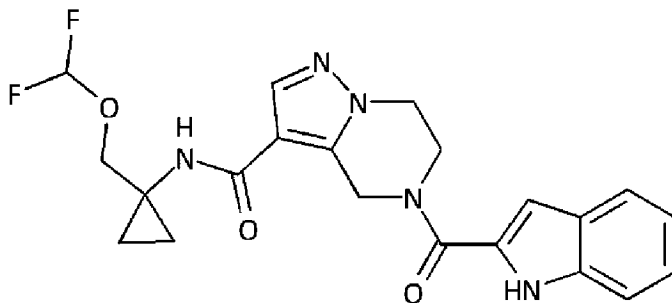


Rt (Метод А2) 3,19 мин, m/z 446/448 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,18 (с, 1H), 8,26-7,71 (м, 1H), 7,43 (дд, $J=9,0, 3,9$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,53-4,63 (м, 3H), 4,50-4,07 (м, 4H), 3,79-3,58 (м, 2H), 3,20-2,86 (м, 3H), 1,20-0,52 (м, 4H).

Пример 97

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

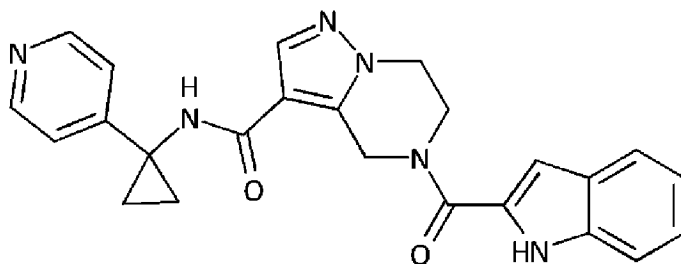


Rt (Метод А2) 3,32 мин, m/z 430 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,66 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,40-4,97 (м, 2H), 4,37-4,07 (м, 4H), 3,93 (с, 2H), 0,90-0,69 (м, 4H).

Пример 98

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(пиридин-4-ил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

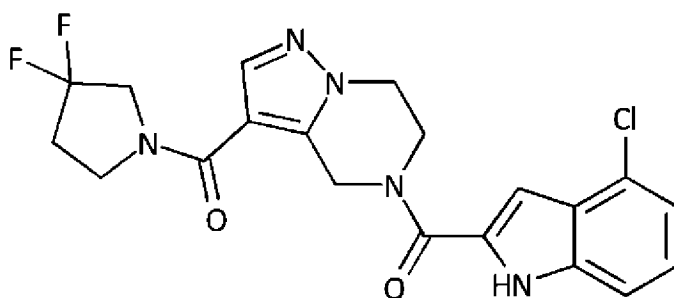


Rt (Метод А2) 2,97 мин, m/z 427 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,43-8,36 (м, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11-7,02 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 5,40-4,93 (м, 2H), 4,40-4,13 (м, 4H), 1,40-1,29 (м, 4H).

Пример 99

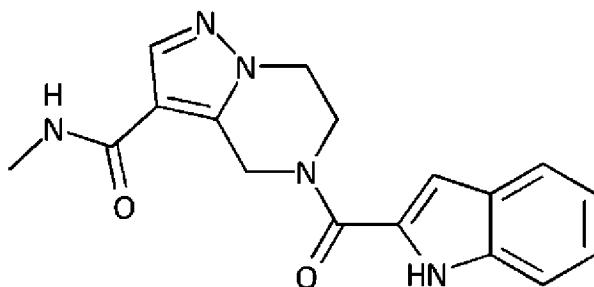
4-хлор-2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,25 мин, m/z 434/436 [M+H]⁺

Пример 100

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

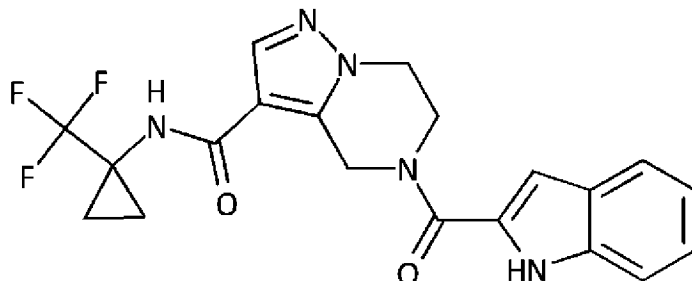


Rt (Метод А2) 2,80 мин, m/z 324 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 8,14-8,00 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,41-4,97 (м, 2H), 4,40-4,08 (м, 4H), 2,75-2,65 (м, 3H).

Пример 101

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Стадия 1: К трет-бутил-3-((1-(трифторметил)циклопропил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилату (100 мг, 0,267 ммоль) добавляли 4M HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли диоксан (1 мл), и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дополнительным количеством диоксана и концентрировали. Остаток упаривали совместно с толуолом (2 x 10 мл), получая гидрохлорид N-[1(трифторметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,094 г, выход 100%).

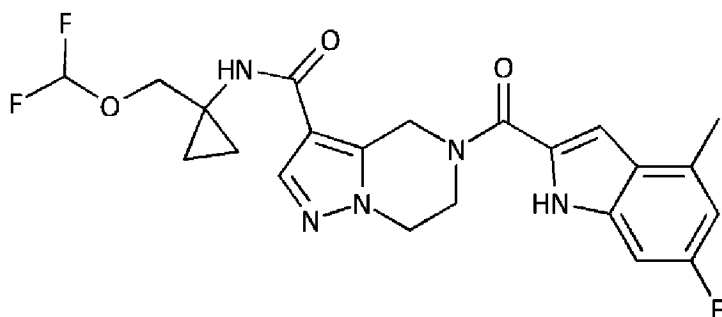
Стадия 2: Смесь 1H-индол-2-карбоновой кислоты (21,60 мг, 0,134 ммоль) и HATU (51,0 мг, 0,134 ммоль) в DMSO (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли Et_3N (0,093 мл, 0,670 ммоль), а затем раствор гидрохлорида N-(1-(трифторметил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (41,6 мг, 0,134 ммоль) в DMSO (0,600 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали, и фильтрат очищали с помощью HPLC, получая 5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (0,030 г, выход 54%).

Rt (Метод A2) 3,37 мин, m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,67 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,08 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,26 (д, $J=26,6$ Гц, 4H), 1,36-1,20 (м, 2H), 1,19-1,01 (м, 2H).

Пример 102

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

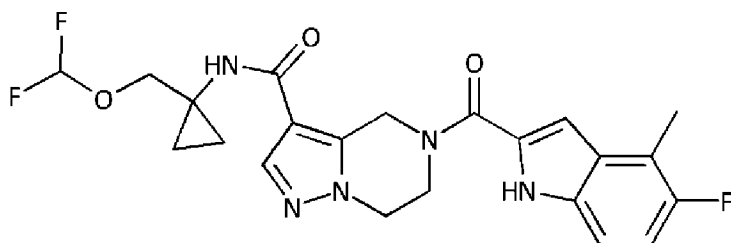


Rt (Метод А2) 3,53 мин, m/z 462 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,77 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,91-6,44 (м, 2H), 5,39-4,99 (м, 2H), 4,44-4,15 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 0,93-0,72 (м, 4H).

Пример 103

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-карбоксамид

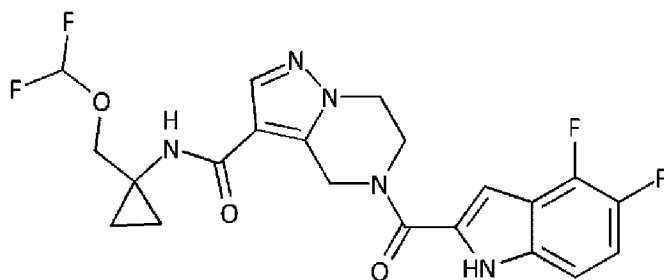


Rt (Метод А2) 3,51 мин, m/z 462 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,78 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,27 (дд, $J=8,8, 4,2$ Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 2H), 6,68 (т, $J=76,3$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,48-4,11 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 0,92-0,71 (м, 4H).

Пример 104

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-3-карбоксамид



К раствору 4,5-дифтор-индол-2-карбоновой кислоты добавляли НАТУ (0,0248 г, 0,126 ммоль) в DMF (0,4 мл) (0,050 г, 0,132 ммоль) и NEt_3 (0,088 мл, 0,629 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли раствор N-(1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пирозин-3-карбоксамид (0,036 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,4 мл). Смесь перемешивали в

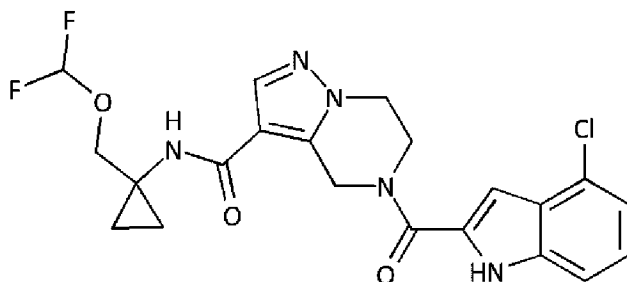
течение ночи, затем фильтровали, промывая метанолом (0,2 мл). Смесь очищали с помощью HPLC, получая 5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид в виде белого порошка (0,037 г, выход 63%).

Rt (Метод A2) 3,49 мин, m/z 466 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,15 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,67 (т, $J=76,3$ Гц, 1H), 5,49-4,93 (м, 2H), 4,43-4,11 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 0,91-0,73 (м, 4H).

Пример 105

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

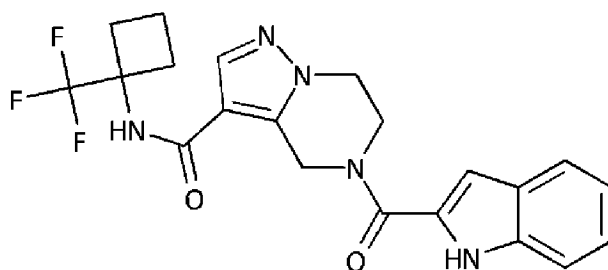


Rt (Метод A2) 3,55 мин, m/z 464/466 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,67 (т, $J=76,3$ Гц, 1H), 5,55-4,94 (м, 2H), 4,41-4,15 (м, 4H), 3,95 (с, 2H), 0,91-0,72 (м, 4H).

Пример 106

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклобутил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

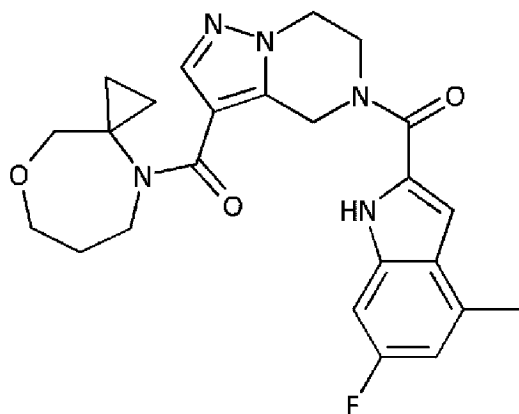


Rt (Метод A2) 3,56 мин, m/z 432 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,43-4,92 (м, 2H), 4,43-4,14 (м, 4H), 2,01-1,82 (м, 2H).

Пример 107

4-[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбонил]-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан

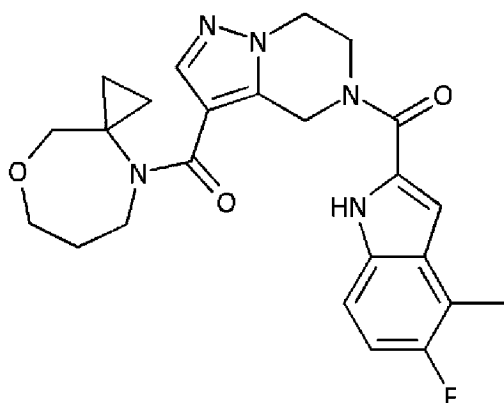


Rt (Метод А2) 3,29 мин, m/z 452 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,75 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,09-6,87 (м, 2H), 6,87-6,63 (м, 1H), 5,39-4,88 (м, 2H), 4,46-3,35 (м, 10H), 2,52 (с, 3H), 2,05-1,84 (м, 2H), 1,17-0,61 (м, 4H).

Пример 108

4-[5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан

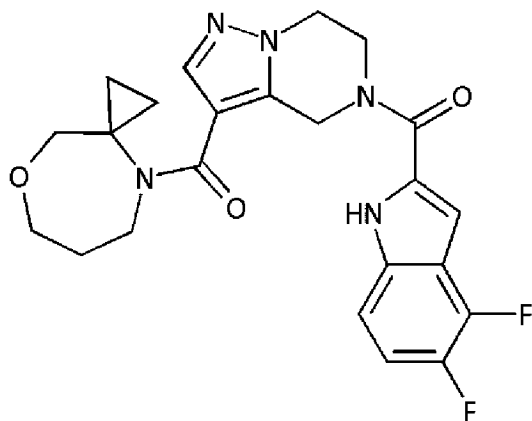


Rt (Метод А2) 3,28 мин, m/z 452 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,76 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,34-7,15 (м, 1H), 7,12-6,87 (м, 2H), 5,35-4,84 (м, 2H), 4,51-3,41 (м, 10H), 2,42 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,03-1,82 (м, 2H), 1,06-0,76 (м, 4H).

Пример 109

4-[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан



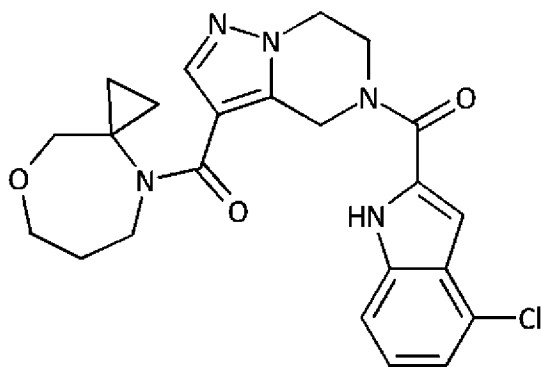
К 4,5-дифтор-индол-2-карбоновой кислоте (0,0315 г, 0,16 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли HATU (66,9 мг, 0,176 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли Et₃N (0,111 мл, 0,799 ммоль) и раствор гидрохлорида (8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанона (50 мг, 0,16 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл), и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0151 г, выход 21%).

Rt (Метод A2) 3,25 мин, m/z 456 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,36-7,18 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,53-4,74 (м, 2H), 4,52-3,42 (м, 10H), 2,04-1,82 (м, 2H), 1,21-0,60 (м, 4H).

Пример 110

4-[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан

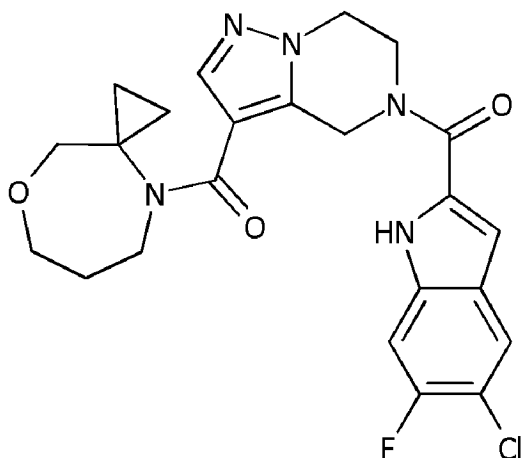


Rt (Метод A2) 3,31 мин, m/z 454/456 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,10 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,09 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 5,44-4,86 (м, 2H), 4,51-3,41 (м, 10H), 2,05-1,83 (м, 2H), 1,18-0,63 (м, 4H).

Пример 111

4-[5-(5-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан



Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-(8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан-4-карбонил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилата (393 мг, 1,044 ммоль) в 1,4-диоксане (0,6 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (4 мл, 16,00 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли диоксаном, концентрировали и упаривали совместно с толуолом (2 x 10 мл), получая гидрохлорид 4-{4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил}-8-окса-4-азаспиро[2.6]нонана в виде не совсем белого твердого вещества (354 мг, выход 100%).

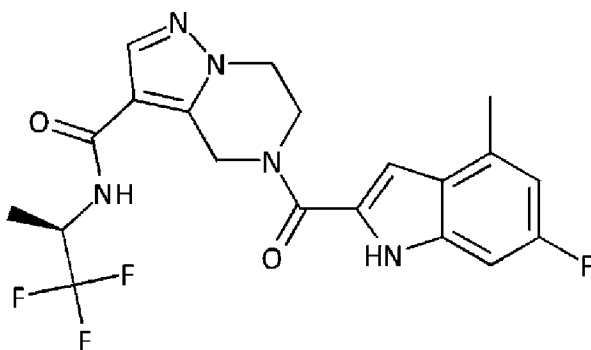
Стадия 2: К 5-фтор-6-хлор-индол-2-карбоновой кислоты (0,0342 г, 0,16 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли HATU (66,9 мг, 0,176 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли Et₃N (0,111 мл, 0,799 ммоль) и раствор гидрохлорида (8-окса-4-азаспиро[2.6]нонан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанона (50 мг, 0,16 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0267 г, выход 35%).

Rt (Метод A2) 3,37 мин, m/z 472/474 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (с, 1H), 7,70 (д, J=34,4 Гц, 2H), 7,56 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,44-3,36 (м, 10H), 1,94 (д, J=8,3 Гц, 2H), 0,88 (с, 4H).

Пример 112

5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

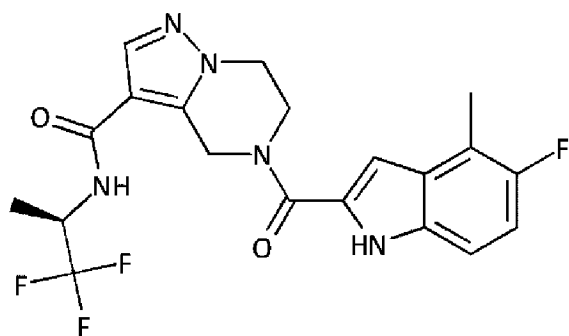


Rt (Метод А2) 3,63 мин, m/z 438 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,76 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,09-6,89 (м, 2H), 6,78 (дд, $J=10,9, 2,2$ Гц, 1H), 5,35-4,99 (м, 2H), 4,89-4,68 (м, 1H), 4,43-4,04 (м, 4H), 2,52 (с, 3H), 1,32 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 113

5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



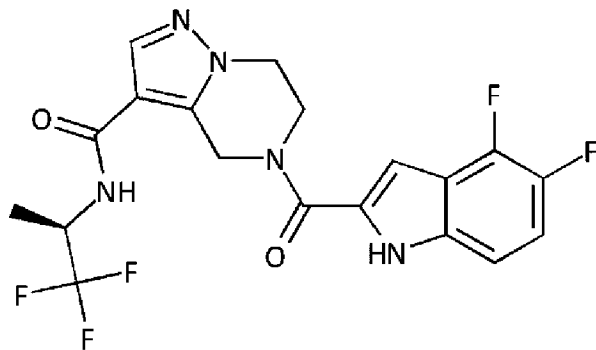
К 4-метил-5-фториндол-2-карбоновой кислоте (0,0315 г, 0,167 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли НАТУ (70,0 мг, 0,184 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et_3N (0,117 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (R)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (50 мг, 0,167 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0338 г, выход 48%).

Rt (Метод А2) 3,61 мин, m/z 438 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,77 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,26 (дд, $J=8,8, 4,2$ Гц, 1H), 7,16-6,76 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,79 (ч, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,48-3,94 (м, 4H), 2,42 (м, 3H), 1,32 (д, $J=7,3$ Гц, 3H).

Пример 114

5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



К 4,5-дифтор-индол-2-карбоновой кислоты (0,0315 г, 0,167 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли НАТУ (70,0 мг, 0,184 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной

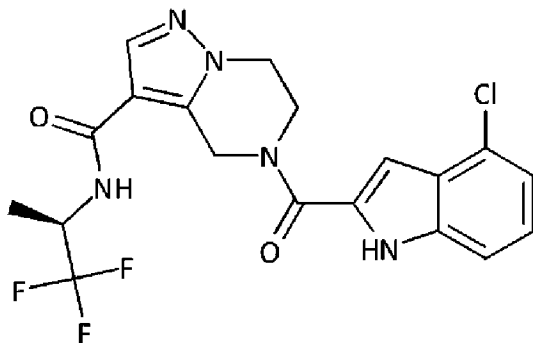
температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et_3N (0,117 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (R)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (50 мг, 0,167 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0437 г, выход 62%).

Rt (Метод A2) 3,58 мин, m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,36-7,17 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,60-4,91 (м, 2H), 4,79 (кв, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,52-3,90 (м, 4H), 1,32 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 115

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



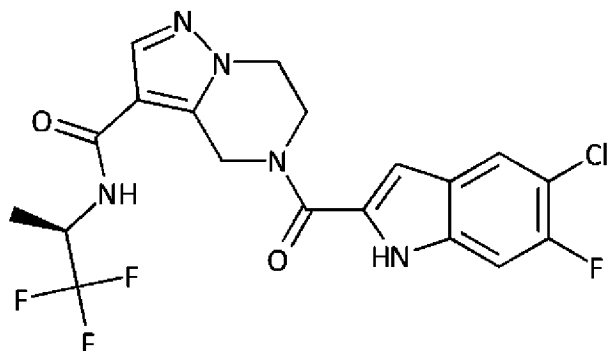
К 4-хлориндол-2-карбоновой кислоте (0,0315 г, 0,167 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли HATU (70,0 мг, 0,184 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et_3N (0,117 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (R)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (50 мг, 0,167 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0455 г, выход 65%).

Rt (Метод A2) 3,65 мин, m/z 440/442 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,47 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,28-7,10 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,55-4,91 (м, 2H), 4,79 (кв, 1H), 4,47-4,04 (м, 4H), 1,32 (д, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 116

5-(5-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



Стадия 1: Трет-бутил-(R)-3-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилат (353 мг, 0,974 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (4 мл, 16,00 ммоль), и полученную вязкую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли диоксаном (4 мл) и перемешивали еще 30 минут. Затем реакционную смесь разбавляли 1,4-диоксаном (8 мл), концентрировали, и остаток выпаривали совместно с толуолом (2 x 10 мл), получая гидрохлорид N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида в виде не совсем белого твердого вещества (0,280 г, выход 96%).

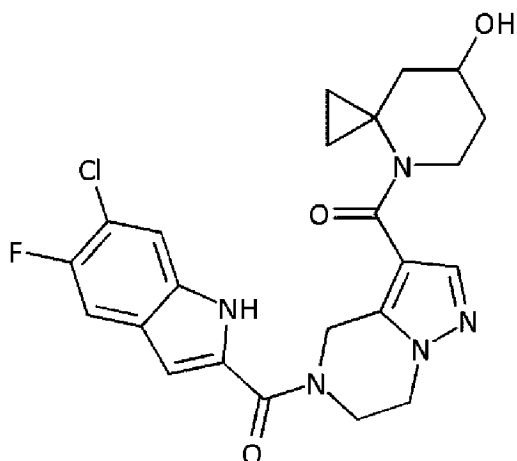
Стадия 2: К 5-хлор-6-фториндол-2-карбоновой кислоте (0,0342 г, 0,167 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли HATU (70,0 мг, 0,184 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et₃N (0,117 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (R)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (50 мг, 0,167 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0387 г, выход 53%).

Rt (Метод А2) 3,70 мин, m/z 458/460 [M+H]⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (с, 1Н), 8,48 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 7,67 (д, J=9,9 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 5,52-4,91 (м, 2Н), 4,78 (кв, J=8,0 Гц, 1Н), 4,45-3,95 (м, 4Н), 1,32 (д, J=7,1 Гц, 3Н).

Пример 117

4-[5-(6-хлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол



Стадия 1: Трет-бутил-3-(7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбонил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилат (275 мг, 0,730 ммоль) растворяли в 4М НСl в диоксане (4 мл, 16,00 ммоль), и полученную гелеобразную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем разбавляли диоксаном (4 мл) и концентрировали, после чего остаток упаривали совместно с толуолом (2×10 мл), получая гидрохлорид 4-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил}-4-азаспиро[2.5]октан-7-ола в виде белого твердого вещества (0,235 г, выход 100%).

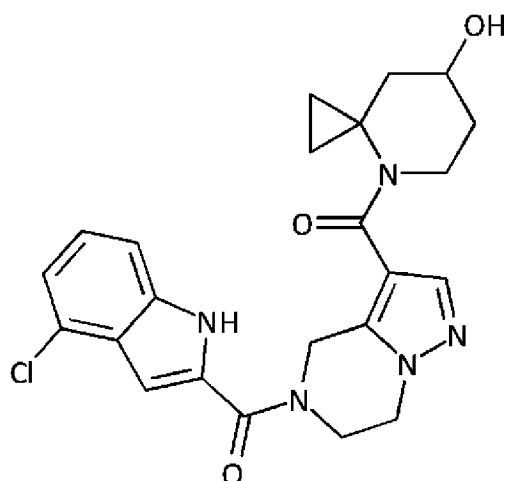
Стадия 2: К 5-хлор-6-фториндол-2-карбоновой кислоте (0,0273 г, 0,128 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли НАТУ (53,5 мг, 0,141 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et₃N (0,89 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанона (40 мг, 0,128 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0196 г, выход 32%).

Rt (Метод А2) 3,19 мин, m/z 472/474 [M+H]⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,95 (с, 1Н), 7,81-7,61 (м, 2Н), 7,56 (д, J=6,4 Гц, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 5,40-4,86 (м, 2Н), 4,85-4,68 (м, 1Н), 4,46-4,05 (м, 5Н), 3,91-3,72 (м, 1Н), 3,22-2,80 (м, 1Н), 1,92-1,68 (м, 2Н), 1,52-1,34 (м, 1Н), 1,32-1,08 (м, 1Н), 1,02-0,76 (м, 2Н), 0,68-0,41 (м, 2Н).

Пример 118

4-[5-(4-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол



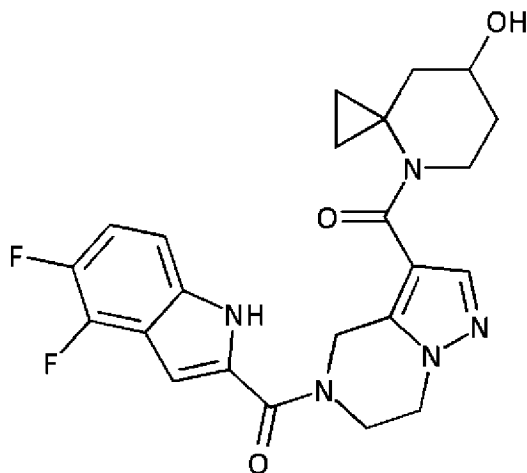
К 4-хлориндол-2-карбоновой кислоте (0,0250 г, 0,128 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли НАТУ (53,5 мг, 0,141 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et₃N (0,89 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (7-гидрокси-4-азаспиро[2.5] октан-4-ил) (4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанона (40 мг, 0,128 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0225 г, выход 39%).

Rt (Метод А2) 3,11 мин, m/z 454/456 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,27-7,08 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,41-4,86 (м, 2H), 4,86-4,67 (м, 1H), 4,47-4,02 (м, 5H), 3,93-3,73 (м, 1H), 3,18-2,78 (м, 1H), 1,98-1,68 (м, 2H), 1,58-1,10 (м, 2H), 1,02-0,73 (м, 2H), 0,67-0,44 (м, 2H).

Пример 119

4-[5-(4,5-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол



К 4,5-дифтор-индол-2-карбоновой кислоте (0,0252 г, 0,128 ммоль) в DMSO (0,5 мл) добавляли НАТУ (53,5 мг, 0,141 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной

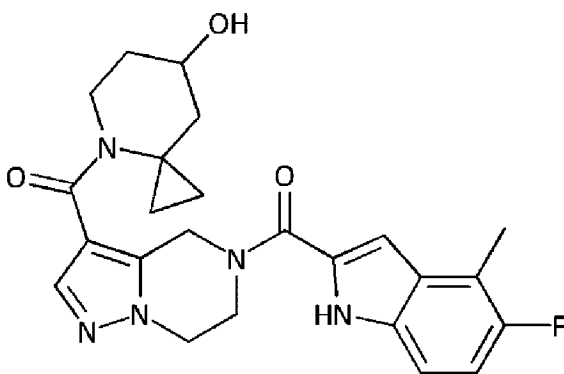
температуре в течение 30 минут, после чего добавляли смесь Et₃N (0,89 мл, 0,837 ммоль) и гидрохлорид (7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанона (40 мг, 0,128 ммоль) в DMSO (0,8 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр, разбавляли DMSO (0,5 мл) и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0242 г, выход 42%).

Rt (Метод А2) 3,06 мин, m/z 456 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,13 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,32-7,16 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 5,49-4,84 (м, 2H), 4,85-4,66 (м, 1H), 4,49-4,01 (м, 5H), 3,92-3,72 (м, 1H), 3,18-2,85 (м, 1H), 1,95-1,63 (м, 2H), 1,57-1,10 (м, 2H), 1,04-0,75 (м, 2H), 0,66-0,45 (м, 2H).

Пример 120

4-[5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол

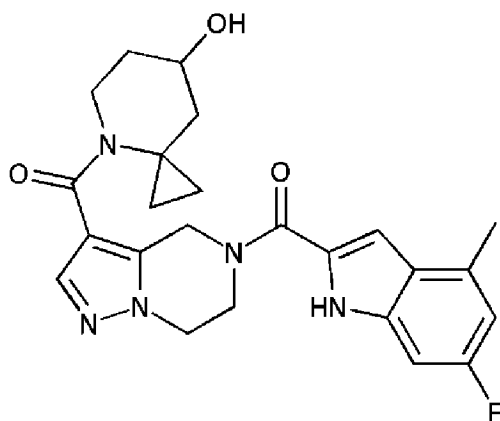


Rt (Метод А2) 3,10 мин, m/z 452 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,77 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,34-7,18 (м, 1H), 7,11-6,92 (м, 2H), 5,38-4,88 (м, 2H), 4,88-4,64 (м, 1H), 4,47-4,04 (м, 5H), 3,91-3,73 (м, 1H), 3,20-2,72 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,99-1,64 (м, 2H), 1,59-1,08 (м, 2H), 1,01-0,71 (м, 2H), 0,68-0,45 (м, 2H).

Пример 121

4-[5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил]-4-азаспиро[2.5]октан-7-ол

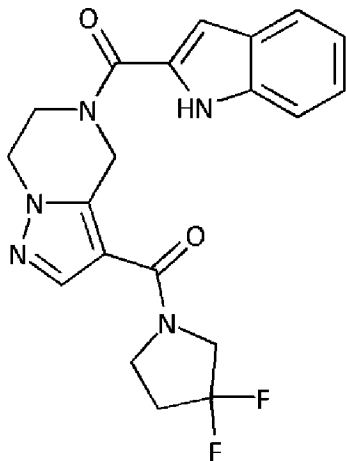


Rt (Метод А2) 3,11 мин, m/z 452 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,76 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,10-6,88 (м, 2H), 6,83-6,69 (м, 1H), 5,35-4,90 (м, 2H), 4,87-4,64 (м, 1H), 4,45-4,01 (м, 5H), 3,89-3,76 (м, 1H), 3,22-2,73 (м, 1H), 1,94-1,67 (м, 2H), 1,58-1,07 (м, 2H), 1,02-0,73 (м, 2H), 0,67-0,41 (м, 2H).

Пример 122

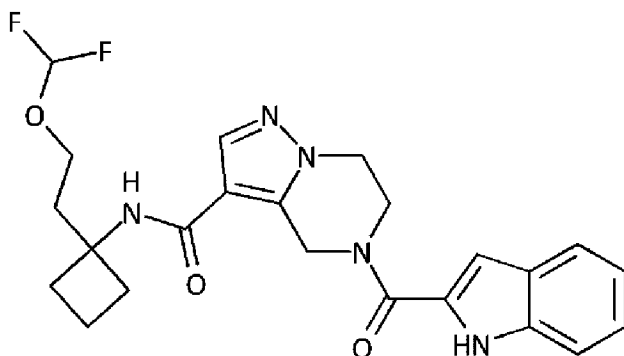
2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил]-1H-индол



Rt (Метод А) 3,04 мин, m/z 400 [M+H]⁺

Пример 123

N-{1-[2-(дифторметокси)этил]циклобутил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

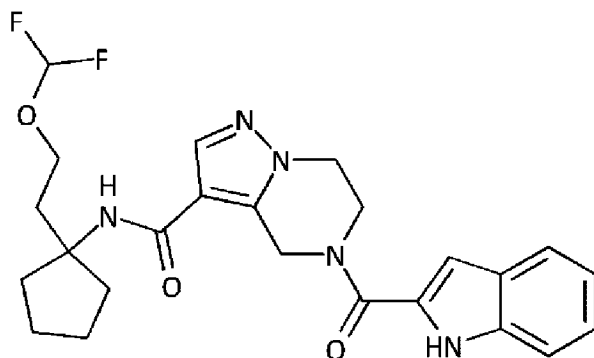


Rt (Метод А2) 3,62 мин, m/z 458 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,03 (д, J=22,9 Гц, 2H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,61 (т, J=76,4 Гц, 1H), 5,41-4,92 (м, 2H), 4,35-4,15 (м, 4H), 3,82 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,29-2,04 (м, 6H), 1,89-1,75 (м, 2H).

Пример 124

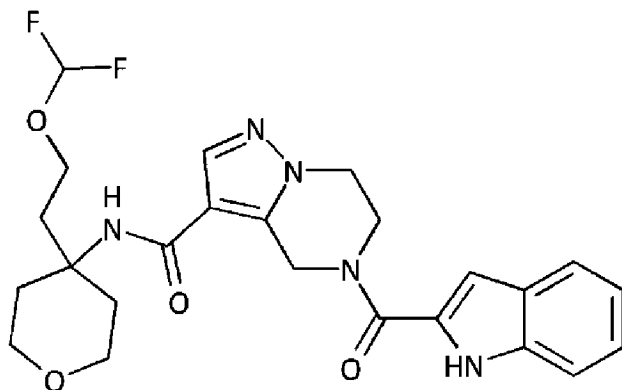
N-{1-[2-(дифторметокси)этил]циклопентил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А2) 3,78 мин, m/z 472 [M+H]⁺

Пример 125

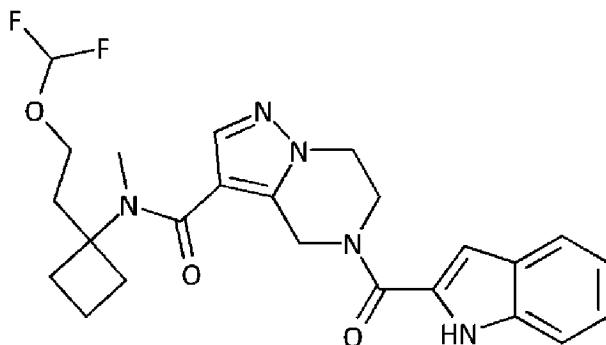
N-{4-[2-(дифторметокси)этил]оксан-4-ил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А2) 3,35 мин, m/z 488 [M+H]⁺

Пример 126

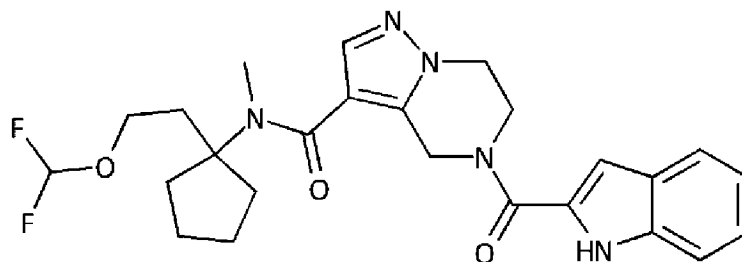
N-{1-[2-(дифторметокси)этил]циклобутил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А2) 3,68 мин, m/z 472 [M+H]⁺

Пример 127

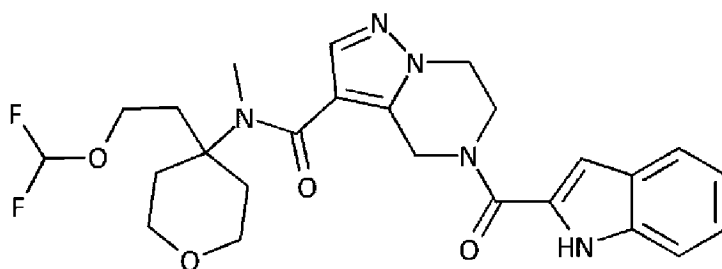
N-{1-[2-(дифторметокси)этил]циклопентил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А2) 3,84 мин, m/z 448 [M+H]⁺

Пример 128

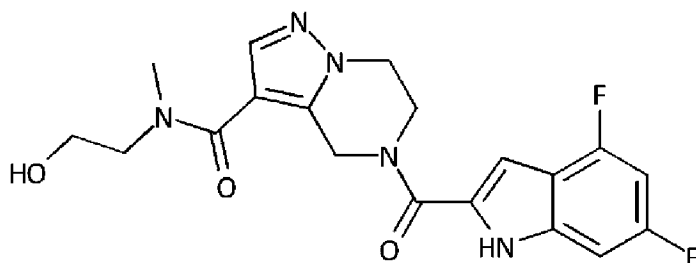
N-{1-[2-(дифторметокси)этил]циклопентил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксами́д



Rt (Метод А2) 3,41 мин, m/z 502 [M+H]⁺

Пример 129

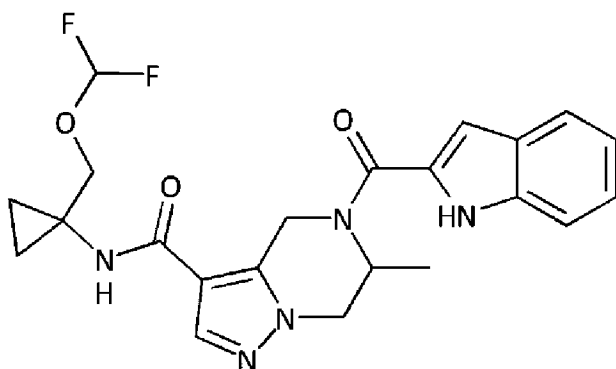
5-(4,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксами́д



Rt (Метод А) 2,77 мин, m/z 404 [M+H]⁺

Пример 130

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксами́д (рацемическая смесь)

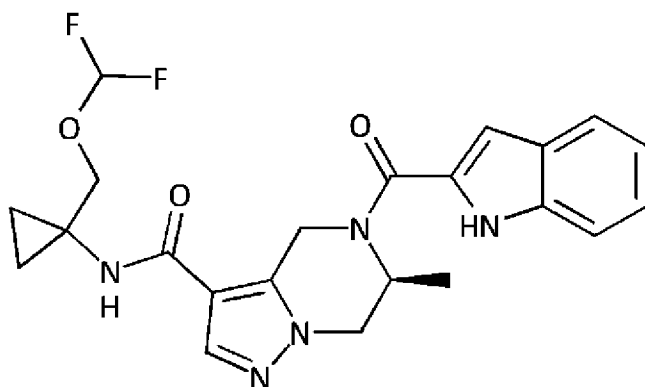


Rt (Метод В2) 3,44 мин, m/z 444 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,67 (т, J=7,64 Гц, 1H), 5,62 (д, J=18,6 Гц, 1H), 5,33-5,22 (м, 1H), 5,00-4,51 (м, 1H), 4,41-4,27 (м, 1H), 4,16 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,98-3,89 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,87-0,74 (м, 4H).

Пример 131

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид (энантиомер 1, абсолютная конфигурация неизвестна)



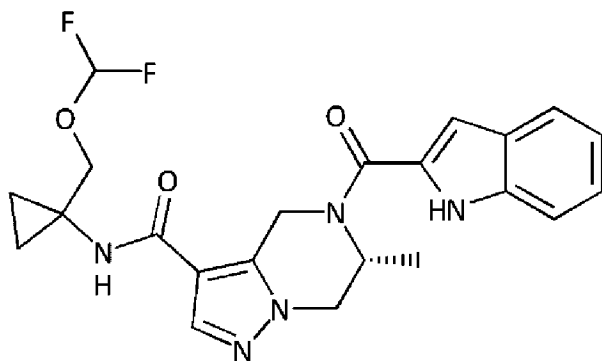
Rt (Метод В2) 3,44 мин, m/z 444 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,67 (т, J=7,63 Гц, 1H), 5,62 (д, J=18,7 Гц, 1H), 5,35-5,23 (м, 1H), 5,04-4,55 (м, 1H), 4,42-4,25 (м, 1H), 4,16 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,02-3,85 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,92-0,71 (м, 4H).

Стереохимически чистый материал получали путем разделения рацемата (пример 130) с помощью хиральной SFC, используя колонку Phenomenex Cellulose-1 (250 x 21,2 мм, 5 мкм), скорость потока 70 мл/мин, температура колонки 35°C, 170 бар. Элюент А - СО₂, элюент В - метанол/20 мМ аммиак, линейный градиент элюирования t=0 минут 10% В, t=6,5 минут 40% В, t=8 минут 40% В.

Пример 132

N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид (энантиомер 2, абсолютная конфигурация неизвестна)



Стадия 1: К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,355 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли триэтиламин (0,248 мл, 1,777 ммоль), а затем HATU (149 мг, 0,391 ммоль). Через 10 минут добавляли гидрохлорид 1-((дифторметокси)метил)циклопропан-1-амин (73,2 мг, 0,422 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Для облегчения разделения фаз добавляли небольшое количество твердого NaCl и насыщенного соевого раствора. Водный слой экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (4 x 15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл DCM и очищали с помощью колоночной хроматографии, получая трет-бутил-3-({1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}карбамоил)-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилат (0,111 г, выход 78%).

Стадия 2: К трет-бутил-3-((1-((дифторметокси)метил)циклопропил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилату (27,8 мг, 0,069 ммоль) добавляли HCl (4M в диоксане) (0,5 мл, 2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем концентрировали и упаривали с DCM, получая гидрохлорид N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества, и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: К раствору индол-2-карбоновой кислоты (11,20 мг, 0,069 ммоль) в DMSO добавляли HATU (29,1 мг, 0,076 ммоль). Смесь перемешивали 10 минут. В отдельном сосуде растворяли гидрохлорид N-(1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид (23,4 мг, 0,069 ммоль) в DMSO и добавляли триэтиламин (48,4 мкл, 0,347 ммоль). Смеси объединяли и перемешивали в течение ночи. Смесь очищали непосредственно обращенно-фазовой хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0199 г, выход 64%).

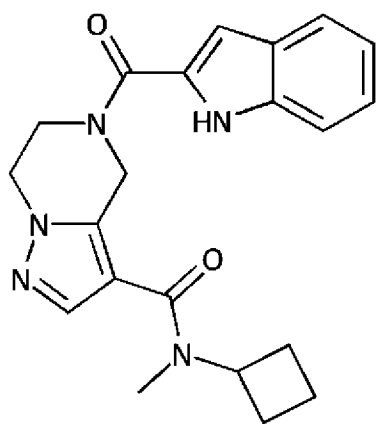
Rt (Метод В2) 3,44 мин, m/z 444 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,67 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,67 (т, $J=76,3$ Гц, 1H), 5,62 (д, $J=18,6$ Гц, 1H), 5,35-5,20 (м, 1H), 4,97-4,58 (м, 1H), 4,40-4,26 (м, 1H), 4,16 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,01-3,86 (м, 2H), 1,23 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,91-0,66 (м, 4H).

Стереохимически чистый материал получали путем разделения рацемата (пример 130) с помощью хиральной SFC, используя колонку Phenomenex Cellulose-1 (250 x 21,2 мм, 5 мкм), скорость потока 70 мл/мин, температура колонки 35°C, 170 бар. Элюент А - CO_2 , элюент В - метанол/20 мМ аммиак, линейный градиент элюирования $t=0$ минут 10% В, $t=6,5$ минут 40% В, $t=8$ минут 40% В.

Пример 133

N-циклобутил-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамид

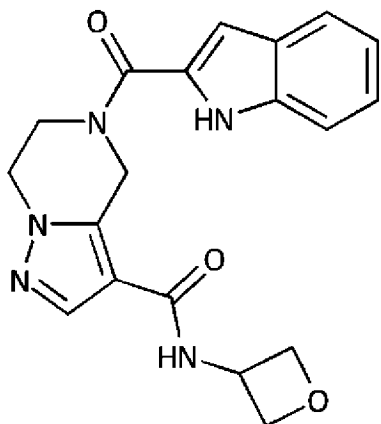


Rt (Метод А2) 3,31 мин, m/z 378 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,30-4,88 (м, 2H), 4,77-4,64 (м, 1H), 4,43-4,13 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,30-2,15 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 2H), 1,69-1,49 (м, 2H).

Пример 134

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(оксетан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пирозин-3-карбоксамид

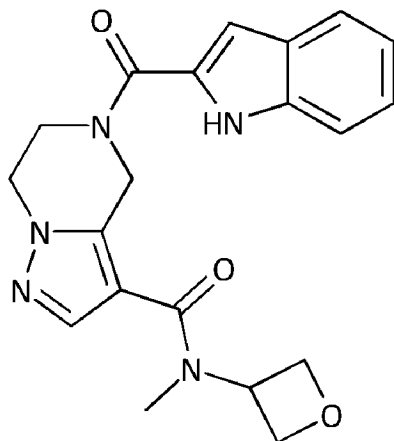


Rt (Метод А2) 2,80 мин, m/z 366 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 8,76 (д, J=6,7 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,41-5,03 (м, 2H), 5,00-4,88 (м, 1H), 4,74 (т, J=6,9 Гц, 2H), 4,53 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,37-4,14 (м, 4H).

Пример 135

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

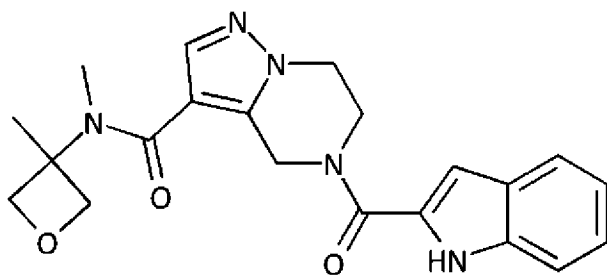


Rt (Метод А2) 2,82 мин, m/z 380 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,30-4,93 (м, 3H), 4,76-4,60 (м, 4H), 4,36-4,18 (м, 4H), 3,16 (с, 3H).

Пример 136

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-N-(3-метилоксетан-3-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

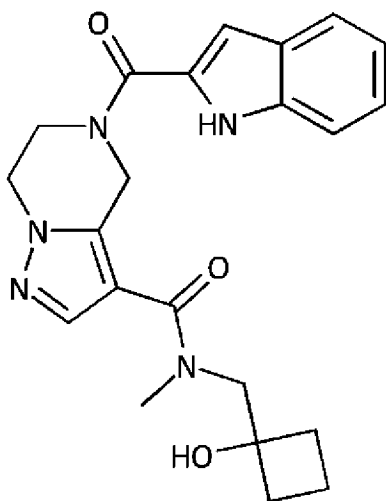


Rt (Метод А2) 2,95 мин, m/z 394 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,28-7,13 (м, 1H), 7,12-6,80 (м, 2H), 5,36-4,85 (м, 2H), 4,72-4,49 (м, 2H), 4,48-3,94 (м, 6H), 2,97 (с, 3H), 1,57 (с, 3H).

Пример 137

N-[(1-гидроксициклобутил)метил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

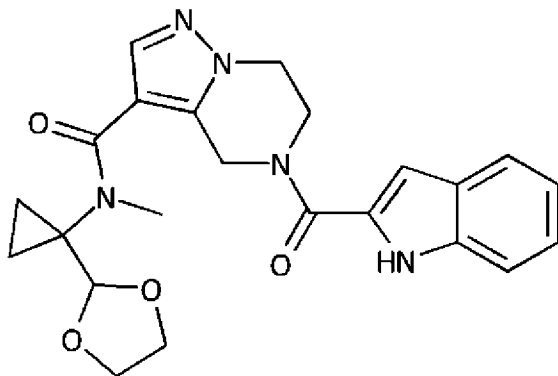


Rt (Метод А2) 3,00 мин, m/z 408 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,34-4,93 (м, 3H), 4,38-4,16 (м, 4H), 3,60 (с, 2H), 3,30-2,87 (м, 3H), 2,01-1,81 (м, 4H), 1,67-1,21 (м, 2H).

Пример 138

N-[1-(1,3-диоксолан-2-ил)циклопропил]-5-(1H-индол-2-карбонил)-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

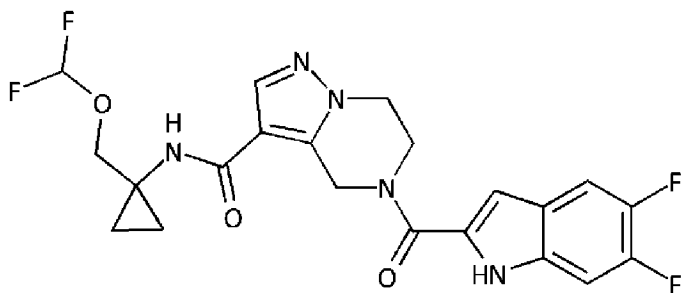


Rt (Метод А2) 3,22 мин, m/z 436 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,70 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,42-4,73 (м, 3H), 4,44-4,03 (м, 4H), 4,02-3,70 (м, 4H), 3,21-2,84 (м, 3H), 1,30-0,72 (м, 4H).

Пример 139

5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



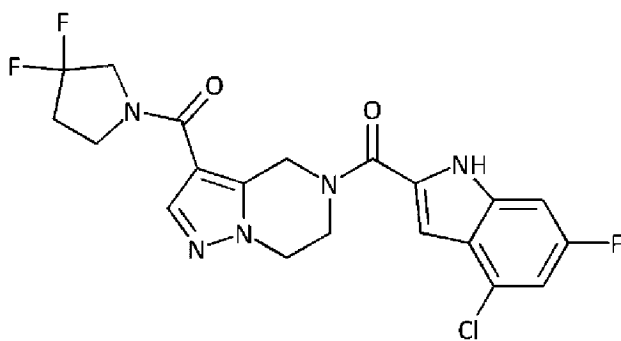
К раствору 5,6-дифториндол-2-карбоновой кислоты (0,0248 г, 0,126 ммоль) в DMF (0,4 мл) добавляли HATU (0,050 г, 0,132 ммоль) и Et₃N (0,088 мл, 0,629 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли раствор N-(1-((диформетокси)метил)циклопропил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (0,036 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали, промывая метанолом (0,2 мл). Смесь очищали с помощью HPLC, получая 5-(5,6-дифтор-1H-индол-2-карбонил)-N-{1-[(диформетокси)метил]циклопропил}-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида в виде белого порошка (0,027 г, выход 46%).

Rt (Метод A2) 3,46 мин, m/z 466 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79-7,62 (м, 1H), 7,39 (дд, J=11,0, 7,0 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,68 (т, J=76,3 Гц, 1H), 5,59-4,95 (м, 2H), 4,39-4,11 (м, 4H), 3,94 (с, 2H), 0,97-0,67 (м, 4H).

Пример 140

4-хлор-2-[3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил]-6-фтор-1H-индол



Стадия 1: 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (160 мг, 0,599 ммоль) суспендировали в безводном DMF (3 мл) и добавляли HATU (273 мг, 0,718 ммоль). Добавляли гидрохлорид 3,3-дифторпирролидина (86 мг, 0,599 ммоль), а затем триэтиламин (0,417 мл, 2,99 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем суспензию фильтровали и очищали непосредственно обращенно-фазовой колоночной хроматографией. Остаток упаривали с толуолом и DCM, получая трет-бутил-3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,195 г, выход 91%).

Стадия 2: К трет-бутил-3-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилату (195 мг, 0,547 ммоль) добавляли HCl (4М в диоксане) (5 мл, 20,00 ммоль). Суспензию перемешивали 40 мин. Реакционную смесь концентрировали и промывали толуолом и DCM, получая 3,3-дифтор-1-{4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбонил}пирролидин в виде белого твердого вещества (162 мг, выход 100%), и его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

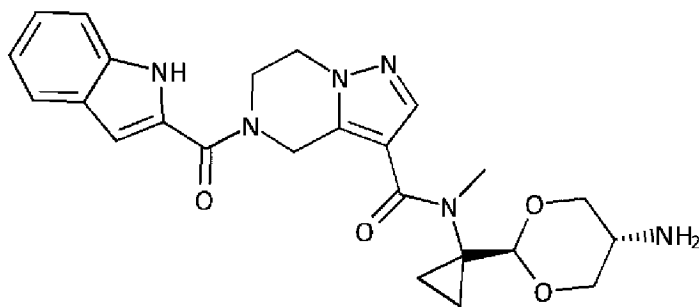
Стадия 3: К раствору 4-хлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (21,89 мг, 0,102 ммоль) в безводном DMF (0,4 мл) добавляли HATU (46,8 мг, 0,123 ммоль). Раствор перемешивали 10 минут. Добавляли смесь гидрохлорида (3,3-дифторпирролидин-1-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)метанона (10 мг, 0,102 ммоль) и триэтиламина (0,071 мл, 0,512 ммоль), а затем к активированной кислоте добавляли каплю воды в безводном DMF (1 мл), и полученный раствор перемешивали в течение ночи. Суспензию фильтровали, и фильтр промывали DMSO. Фильтрат очищали обращенно-фазовой хроматографией, получая продукт в виде белого твердого вещества (0,0256 г, выход 55%).

Rt (Метод А) 3,33 мин, m/z 452/454 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,22-7,16 (м, 2Н), 6,96 (с, 1Н), 5,43-4,98 (м, 2Н), 4,46-4,04 (м, 5Н), 4,04-3,55 (м, 3Н), 2,48-2,35 (м, 2Н).

Пример 141

5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(2г,5г)-5-амино-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид



Стадия 1: К раствору 5-(1Н-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (49,6 мг, 0,160 ммоль) в безводном DMF (0,5 мл) добавляли HATU (60,7 мг, 0,160 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем добавляли NEt₃ (0,051 мл, 0,367 ммоль), а затем суспензию 2-((2г,5г)-2-(1-(метиламино)циклопропил)-1,3-диоксан-5-ила)изоиндолин-1,3-диола (48,3 мг, 0,160 ммоль) в безводном DMF (0,6 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, затем фильтровали через микрофильтр и очищали непосредственно с помощью HPLC, получая 5-(1Н-индол-2-карбонил)-N-метил-N-{1-[(2г,5г)-5-(1,3-диоксо-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил]циклопропил}-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид (выход 0,046 г 48%).

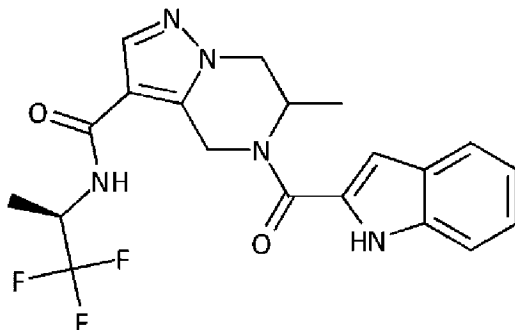
Стадия 2: К раствору N-(1-((2*r*,5*r*)-5-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-1,3-диоксан-2-ил)циклопропил)-5-(1*H*-индол-2-карбонил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (46 мг, 0,077 ммоль) в абсолютном этаноле (2 мл) добавляли моногидрат гидразина (10 мкл, 0,205 ммоль). Суспензию перемешивали при 40°C в течение 2 часов, при 50°C в течение 6 часов, затем при 60°C в течение ночи. Добавляли еще моногидрат гидразина (9,98 мкл, 0,205 ммоль) и перемешивание продолжали при 60°C. Реакционную смесь концентрировали, и остаток упаривали совместно с EtOH (2 x 10 мл). Полученные твердые вещества не совсем белого цвета суспендировали в DCM (15 мл) и перемешивали в течение 15 минут, после чего осадок отфильтровывали и промывали DCM (15 мл). Фильтрат концентрировали, растворяли в DMSO (1,5 мл), фильтровали через микрофильтр и очищали с помощью HPLC, получая продукт в виде белого порошка (0,005 г, выход 14%).

Rt (Метод A2) 2,87 мин, m/z 465 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1*H*), 7,86 (с, 1*H*), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1*H*), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1*H*), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1*H*), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1*H*), 6,95 (с, 1*H*), 5,41-4,93 (м, 2*H*), 4,94-4,62 (м, 1*H*), 4,51-4,07 (м, 4*H*), 4,07-3,82 (м, 2*H*), 3,11-2,87 (м, 3*H*), 2,85-2,68 (м, 1*H*), 1,73-0,52 (м, 6*H*).

Пример 142

5-(1*H*-индол-2-карбонил)-6-метил-N-[(2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

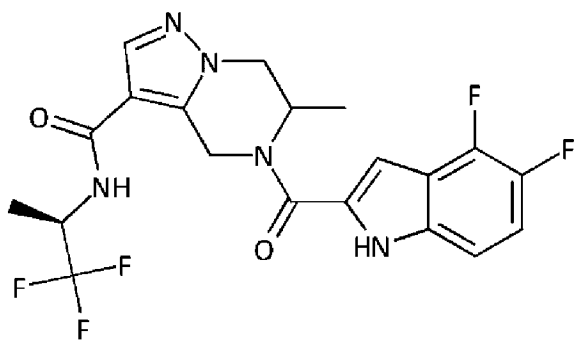


Rt (Метод B2) 3,56 мин, m/z 420 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1*H*), 8,49 (т, $J=8,1$ Гц, 1*H*), 8,17 (с, 1*H*), 7,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1*H*), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1*H*), 7,22 (т, $J=7,5$ Гц, 1*H*), 7,08 (т, $J=7,4$ Гц, 1*H*), 6,95 (с, 1*H*), 5,63 (д, $J=18,7$ Гц, 1*H*), 5,35-5,25 (м, 1*H*), 4,91-4,69 (м, 2*H*), 4,41-4,30 (м, 1*H*), 4,23-4,15 (м, 1*H*), 1,37-1,28 (м, 3*H*), 1,28-1,18 (м, 3*H*).

Пример 143

5-(4,5-дифтор-1*H*-индол-2-карбонил)-6-метил-N-[(2*R*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

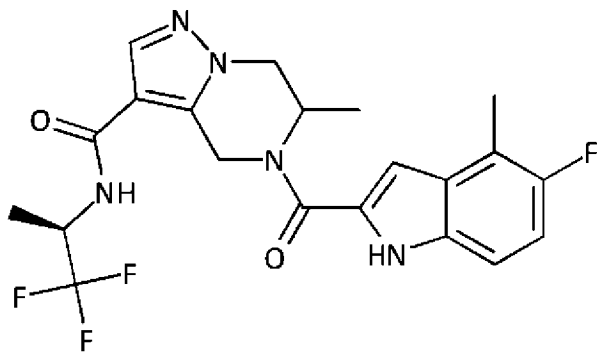


Rt (Метод В2) 3,73 мин, m/z 456 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,12 (с, 1H), 8,52-8,46 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,08-7,04 (м, 1H), 5,59 (дд, $J=18,6$, 5,2 Гц, 1H), 5,32-5,22 (м, 1H), 4,97-4,65 (м, 2H), 4,43-4,31 (м, 1H), 4,22-4,14 (м, 1H), 1,36-1,28 (м, 3H), 1,27-1,19 (м, 3H).

Пример 144

5-(5-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-6-метил-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

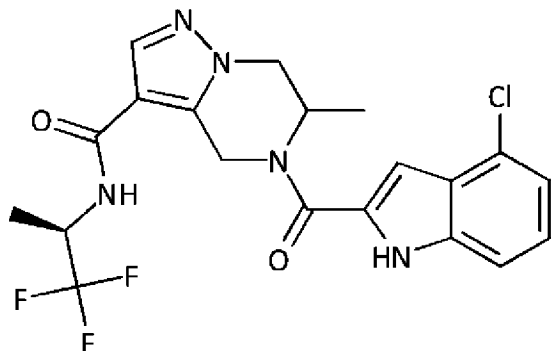


Rt (Метод В2) 3,74 мин, m/z 452 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,75 (с, 1H), 8,52-8,43 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,26 (дд, $J=8,7$, 4,2 Гц, 1H), 7,07-6,98 (м, 2H), 5,60 (дд, $J=18,8$, 7,6 Гц, 1H), 5,28 (р, $J=8,2$, 7,3 Гц, 1H), 4,87-4,66 (м, 2H), 4,45-4,33 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 2,45-2,39 (м, 3H), 1,36-1,29 (м, 3H), 1,28-1,21 (м, 3H).

Пример 145

5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-6-метил-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид

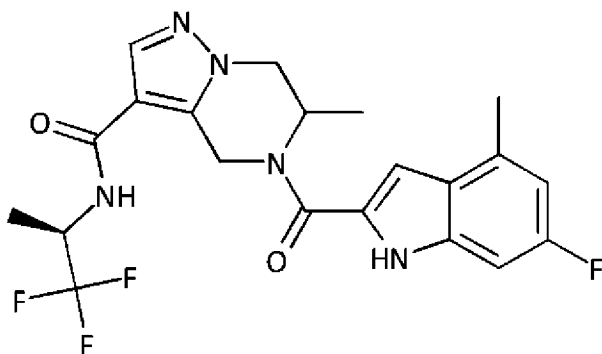


Rt (Метод В2) 3,79 мин, m/z 454/456 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,08 (с, 1H), 8,54-8,43 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,43 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25-7,14 (м, 2H), 6,96-6,93 (м, 1H), 5,60 (дд, J=18,6, 7,1 Гц, 1H), 5,33-5,21 (м, 1H), 4,93-4,71 (м, 2H), 4,44-4,30 (м, 1H), 4,24-4,15 (м, 1H), 1,36-1,29 (м, 3H), 1,28-1,20 (м, 3H).

Пример 146

5-(6-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонил)-6-метил-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

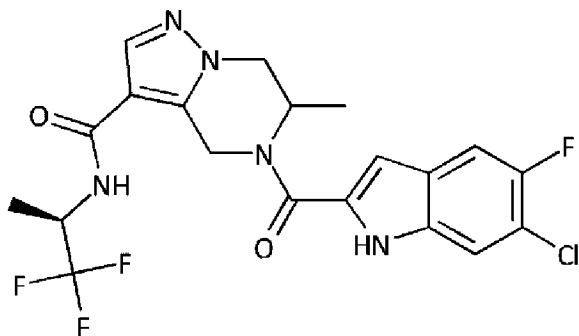


Rt (Метод В2) 3,78 мин, m/z 452 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,74 (с, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,78 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=18,8, 7,2 Гц, 1H), 5,29 (р, J=6,9, 6,1 Гц, 1H), 4,90-4,68 (м, 2H), 4,45-4,32 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,37-1,29 (м, 3H), 1,28-1,20 (м, 3H).

Пример 147

5-(6-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-6-метил-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид

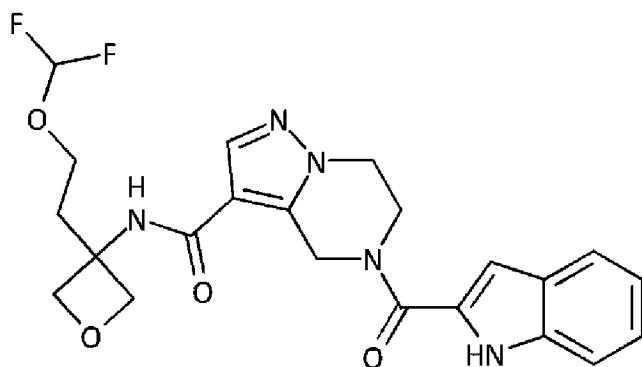


Rt (Метод В2) 3,85 мин, m/z 472/474 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,93 (с, 1H), 8,53-8,45 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,68 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,57 (д, J=6,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,64-5,53 (м, 1H), 5,31-5,20 (м, 1H), 4,93-4,67 (м, 2H), 4,41-4,27 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 1H), 1,37-1,28 (м, 3H), 1,27-1,18 (м, 3H).

Пример 148

N-{3-[2-(диформетокси)этил]оксетан-3-ил}-5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамид



Rt (Метод А2) 3,20 мин, m/z 460 $[M+H]^+$

Биохимический анализ сборки капсида

Скрининг на эффекторную активность сборки проводили на основе анализа тушения флуоресценции, опубликованного Zlotnick et al. (2007). С-концевой усеченный коровый белок, содержащий 149 аминокислот N-концевого домена сборки, слитый с уникальным остатком цистеина в положении 150, экспрессировали в *E.coli* с использованием системы экспрессии pET (Merck Chemicals, Дармштадт). Очистку димерного корового белка проводили с использованием последовательности стадий эксклюзионной хроматографии. Вкратце, осадок клеток из 1 л культуры BL21 (DE3) Rosetta2, экспрессирующих кодирующую последовательность корового белка, клонированного NdeI/XhoI в экспрессионную плазмиду pET21b, обрабатывали в течение 1 часа на льду нативным буфером для лизиса (Qproteome Bacterial Protein Prep Kit; Qiagen, Хильден). После стадии центрифугирования супернатант осаждали в течение 2 часов при перемешивании на льду с 0,23 г/мл твердого сульфата аммония. После стадии центрифугирования полученный осадок растворяли в буфере А (100 мМ Трис, pH 7,5; 100 мМ NaCl; 2 мМ DTT), а затем загружали на колонку CartoCore 700, уравновешенную буфером А (GE HealthCare, Франкфурт). Поток через колонку, содержащий собранный капсид HBV, подвергали диализу против буфера N (50 мМ NaHCO_3 , pH 9,6; 5 мМ DTT) перед добавлением мочевины до конечной концентрации 3М для диссоциации капсида на коровые димеры в течение 1,5 часа на льду. Затем раствор белка загружали в колонку с 1 л Sephacryl S300. После элюирования буфером N, фракции, содержащие коровые димеры, идентифицировали с помощью SDS-PAGE, а затем объединяли и диализовали против 50 мМ HEPES pH 7,5; 5 мМ DTT. Для улучшения способности к сборке очищенных коровых димеров, был проведен второй раунд сборки и разборки, начиная с добавления 5М NaCl и включая стадии эксклюзионной хроматографии, описанные выше. После последней стадии хроматографии, фракции, содержащие коровые димеры, объединяли и хранили в виде аликвот при -80°C в концентрациях от 1,5 до 2,0 мг/мл.

Непосредственно перед мечением коровый белок восстанавливали путем добавления свежеприготовленного DTT в конечной концентрации 20 мМ. После 40 минут инкубации на ледяном буфере DTT удаляли с использованием колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Франкфурт) и 50 мМ HEPES, pH 7,5. Для мечения 1,6 мг/мл корового белка

инкубировали при 4°C и темноте в течение ночи с малеимидом BODIPY-FL (Invitrogen, Карлсруэ) в конечной концентрации 1 мМ. После мечения свободный краситель удаляли дополнительной стадией обессоливания с использованием колонки Sephadex G-25. Меченые коровые димеры хранили в аликвотах при 4°C. В димерном состоянии сигнал флуоресценции меченого корового белка является достаточно высоким, и он гасится во время сборки коровых димеров в высокомолекулярные структуры капсида. Скрининговый анализ проводили в черных 384-луночных микротитрационных планшетах в общем объеме для анализа 10 мкл, с использованием 50 мМ HEPES pH 7,5 и 1,0-2,0 мкМ меченого корового белка. Каждое соединение для скрининга добавляли в 8 различных концентрациях, используя серийное разведение с шагом 0,5 log, начиная с конечной концентрации 100 мкМ, 31,6 мкМ или 10 мкМ. В любом случае концентрация DMSO во всем планшете для микротитрования составляла 0,5%. Реакцию сборки запускали инъекцией NaCl до конечной концентрации 300 мкМ, которая индуцирует процесс сборки приблизительно до 25% от максимального погашенного сигнала. Через 6 минут после начала реакции сигнал флуоресценции измеряли с использованием планшетного ридера Clariostar (BMG Labtech, Ортенберг) при длине волны возбуждения 477 нм и эмиссии 525 нм. В качестве 100% и 0% контроля сборки использовали буфер HEPES, содержащий 2,5М и 0М NaCl. Эксперименты проводили трижды в трех повторностях. Значения EC₅₀ рассчитывали методом нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, Ла-Джолла, США).

Определение ДНК HBV в супернатантах клеток HepAD38

Активность в отношении HBV анализировали в стабильной трансфицированной клеточной линии HepAD38, которая, как описано, секретирует высокие уровни частиц вириона HBV (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки HepAD38 культивировали при 37°C, 5% CO₂ и влажности 95% в 200 мкл поддерживающей среды, которая представляла собой модифицированную по Дульбекко среду Игла/питательную смесь F-12 (Gibco, Карлсруэ), с 10% фетальной телячьей сывороткой (PAN Biotech Айденбах), с добавлением 50 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Карлсруэ), 2 мМ L-глутамина (PAN Biotech, Айденбах), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Дармштадт) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересеивали один раз в неделю при соотношении 1:5, и обычно пассировали не более десяти раз. Для анализа 60000 клеток высевали в поддерживающую среду без тетрациклина в каждую лунку 96-луночного планшета и обрабатывали серийными полулогарифмическими разведениями тестируемого соединения. Чтобы свести к минимуму краевые эффекты, внешние 36 лунок планшета не использовали, а заполняли аналитической средой. На каждом планшете для анализа были выделены 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 готовили один набор планшетов с контрольными ингибиторами, такими как BAY 41-4109, энтекавир и ламивудин, вместо соединений для скрининга. В целом эксперименты проводили трижды в трех повторностях. На 6 день

ДНК HBV из 100 мкл отфильтрованного супернатанта клеточной культуры (фильтровальная пластина AcroPrep Advance 96, 0,45 мкм мембрана Supor, PALL GmbH, Драйайх) автоматически очищали на приборе MagNa Pure LC, с использованием набора MagNA Pure 96 DNA и набора Viral NA Small Volume Kit. (Roche Diagnostics, Маннхейм) в соответствии с инструкциями производителя. Значения EC_{50} рассчитывали на основе относительного числа копий ДНК HBV. Вкратце, 5 мкл 100 мкл элюата, содержащего ДНК HBV, подвергали ПЦР с использованием набора PCR LC480 Probes Master Kit (Roche), вместе с 1 мкм антисмыслового праймера tgcagaggtgaagcgaagtgcaca, 0,5 мкм смыслового праймера gacgtcctttgtgtgcgtccc, 0,3 мкм гибридизационных зондов HybProbe acggggcgcacctctctttacgcgg-FL и LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-PH (TIB Mol Biol, Берлин) до конечного объема 12,5 мкл. ПЦР выполняли в системе реального времени на установке Light Cycler 480 (Roche Diagnostics, Маннхейм), используя следующий протокол: предварительная инкубация в течение 1 мин при 95°C, амплификация: 40 циклов x (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C), охлаждение в течение 10 сек при 40°C. Вирусную нагрузку оценивали по известным стандартам с использованием плазмидной ДНК HBV pCH-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программного обеспечения LightCycler 480 SW 1.5 (Roche Diagnostics, Маннхейм). Значения EC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., Ла-Джолла, США).

Анализ жизнеспособности клеток

Используя метод анализа жизнеспособности AlamarBlue, цитотоксичность оценивали в клетках HepAD38 в присутствии 0,3 мкг/мл тетрациклина, который блокирует экспрессию генома HBV. Условия анализа и содержание планшетов были аналогичны анализу в отношении активности против HBV, однако использовались другие контроли. На каждом планшете для анализа шесть лунок, содержащих необработанные клетки HepAD38, использовали в качестве контроля 100% жизнеспособности, а шесть лунок, заполненных только аналитической средой, использовали в качестве контроля 0% жизнеспособности. Кроме того, серию геометрических концентраций циклогексимида, начиная с конечной аналитической концентрации 60 мкм, использовали в качестве положительного контроля в каждом эксперименте. После шести дней инкубации в каждую лунку планшета для анализа добавляли реагент для определения жизнеспособности клеток Alamar Blue Presto (ThermoFisher, Драйайх) в разведении 1/11. После инкубации в течение 30-45 минут при 37°C сигнал флуоресценции, который пропорционален количеству живых клеток, считывали с помощью планшет-ридера Tecan Spectrafluor Plus с фильтром возбуждения 550 нм и фильтром эмиссии 595 нм, соответственно. Данные были нормализованы в процентах от необработанного контроля (жизнеспособность 100%) и среды для анализа (жизнеспособность 0%), и значения CC_{50} рассчитывали методом нелинейной регрессии с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Ла-Джолла, США). Средние значения

EC₅₀ и CC₅₀ использовали для расчета индекса селективности ($SI=CC_{50}/EC_{50}$) для каждого тестируемого соединения.

Модели эффективности *in vivo*

Исследования HBV и доклинические испытания противовирусных агентов ограничены узким видовым и тканевым тропизмом вируса, малочисленностью доступных моделей инфекции и ограничениями, налагаемыми использованием животных, в частности, шимпанзе, единственных животных, полностью восприимчивых к инфекции HBV. Альтернативные модели животных основаны на использовании гепаднавирусов, схожих с HBV, 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 шерстистой обезьяны (WM-HBV) (см. обзор в Dandri et al., 2017, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 31, 273-279). Однако использование суррогатных вирусов имеет ряд ограничений. Например, гомология последовательностей между наиболее отдаленными родственными вирусами DHBV и HBV составляет всего приблизительно 40%, и именно поэтому модификаторы сборки корового белка семейства НАР оказались неактивными в отношении DHBV и WHV, но они эффективно подавляли HBV (Campagna et al., 2013, *J Virol.* 87, 6931-6942). Мыши не являются перmissive в отношении HBV, поэтому основные усилия были сосредоточены на разработке мышинных моделей репликации HBV и инфекции, таких как создание мышей, трансгенных к HBV человека (мыши HBV tg), метода гидродинамической инъекции (HDI) геномов HBV мышам или на создание мышей с гуманизированной печенью и/или гуманизированной иммунной системой, и метода внутривенной инъекции вирусных векторов на основе аденовирусов, содержащих геномы HBV (Ad-HBV) или аденоассоциированный вирус (AAV-HBV), иммунокомпетентным мышам (см. обзор в Dandri et al. al., 2017, *Best Practices Clin Gastroenterol* 31, 273-279). Используя мышей, трансгенных по полному геному HBV, можно продемонстрировать способность гепатоцитов мышей продуцировать инфекционные вирионы HBV (Guidotti et al., 1995, *J. Virol.*, 69: 6158-6169). Поскольку трансгенные мыши обладают иммунологической толерантностью к вирусным белкам, и у мышей, продуцирующих HBV, повреждений печени не наблюдалось, эти исследования продемонстрировали, что HBV как таковой не является цитопатическим вирусом. Трансгенных мышей HBV использовали для тестирования эффективности нескольких агентов против HBV, таких как ингибиторы полимеразы и модификаторы сборки основного белка (Weber et al., 2002, *Antiviral Research* 54, 69-78; Julander et al., 2003, *Antivir. Res.*, 59: 155-161), и тем самым было доказано, что трансгенные мыши HBV хорошо подходят для многих типов доклинических антивирусных испытаний *in vivo*.

Как описано в Paulsen et al., 2015, *PLoSone*, 10: e0144383, HBV-трансгенные мыши (Tg [HBV1.3 fsX^{3'5'}]), несущие мутацию сдвига рамки считывания (GC) в положении 2916/2917, могут быть использованы для демонстрации противовирусной активности модификаторов сборки корового белка *in vivo*. Вкратце, перед экспериментами всех

мышей, трансгенных по HBV, проверяли на наличие HBV-специфической ДНК в сыворотке с помощью количественной ПЦР (см. раздел «Определение ДНК HBV из супернатантов клеток HepAD38»). Каждая группа обработки состояла из пяти самцов и пяти самок возрастом приблизительно 10 недель с титром 10^7 - 10^8 вирионов на мл сыворотки. Соединения готовили в виде суспензии в подходящем носителе, таком как 2% DMSO/98% тилоза (0,5% метилцеллюлоза/99,5% PBS) или 50% PEG400, и вводили животным перорально от одного до трех раз/день в течение 10-дневного периода. Носитель служил отрицательным контролем, а 1 мкг/кг энтекавира в подходящем носителе использовали в качестве положительного контроля. Кровь получали ретробульбарным забором крови с использованием Isoflurane Vaporizer. Для сбора конечной пункции сердца через шесть часов после последней обработки крови или органов, мышей анестезировали изофлураном и затем умерщвляли воздействием CO₂. Образцы крови ретробульбарной (100-150 мкл) и пункционной (400-500 мкл) крови собирали в Microvette 300 LH или Microvette 500 LH, соответственно, с последующим разделением плазмы центрифугированием (10 мин, 2000 g, 4°C). Ткань печени быстро замораживали в жидком N₂. Все образцы хранили при -80°C до их использования. Вирусную ДНК экстрагировали из 50 мкл плазмы или 25 мг ткани печени и элюировали 50 мкл буфера AE (плазма) с использованием набора DNeasy 96 Blood & Tissue Kit (Qiagen, Хильден) или 320 мкл буфера AE (ткань печени) с использованием набора DNeasy Tissue Kit. (Qiagen, Хильден) в соответствии с инструкциями производителя. Для определения количества копий HBV элюированную вирусную ДНК подвергали количественной ПЦР с использованием набора LightCycler 480 Probes Master PCR (Roche, Маннгейм) в соответствии с инструкциями производителя. Используемые HBV-специфические праймеры включали прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA CGG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и меченный FAM зонд FAM-CCA TCA TCC TGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один образец для реакции ПЦР общим объемом 20 мкл содержал 5 мкл элюата ДНК и 15 мкл мастер-смеси (включающей 0,3 мкМ прямого праймера, 0,3 мкМ обратного праймера, 0,15 мкМ меченного FAM зонда). Количественную ПЦР проводили на установке Roche LightCycler 1480 по следующему протоколу: предварительная инкубация в течение 1 мин при 95°C, амплификация: (10 сек при 95°C, 50 сек при 60°C, 1 сек при 70°C) x 45 циклов, охлаждение 10 сек при 40°C. Калибровочные кривые были построены, как описано выше. Все образцы тестировали в двух повторах. Предел обнаружения анализа составляет ~50 копий ДНК HBV (с использованием стандартов в диапазоне от 250 до $2,5 \times 10^7$ копий). Результаты выражали в виде количества копий ДНК HBV/10 мкл плазмы или копий ДНК HBV/100 нг общей ДНК печени (с нормализацией по отрицательному контролю).

В многочисленных исследованиях было показано, что не только трансгенные мыши являются подходящей моделью для доказательства противовирусной активности новых химических соединений *in vivo*. Использование гидродинамической инъекции геномов HBV мышам, а также использование иммунодефицитных мышей, химерных в

отношении печени человека, инфицированных химерными мышам с HBV-положительной сывороткой пациентов, также часто используют для профилирования лекарств, направленных на HBV (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 инфекция HBV также была успешно установлена у иммунокомпетентных мышей путем инокуляции низких доз аденовируса (Huang et al., 2012, *Gastroenterology* 142: 1447-1450) или векторов аденоассоциированного вируса (AAV), содержащих геном HBV (Dion et al., 2013, *J. Virol.* 87: 5554-5563). Эти модели также можно использовать для демонстрации противовирусной активности *in vivo* новых агентов против HBV.

Таблица 1: Биохимическая и противовирусная активность

В Таблице 1 обозначение «+++» соответствует величине $EC_{50} < 1$ мкМ; обозначение «++» соответствует величине EC_{50} в интервале от 1 мкМ до 10 мкМ; обозначение «+» соответствует величине $EC_{50} < 100$ мкМ (по анализу клеточной активности)

В Таблице 1 обозначение «А» соответствует величине $IC_{50} < 5$ мкМ; обозначение «В» соответствует величине IC_{50} в интервале от 5 мкМ до 10 мкМ; обозначение «С» соответствует величине $IC_{50} < 100$ мкМ (по анализу активности сборки).

В Таблице 1 отметка «растворимость» соответствует указанию о том, что соединение было недостаточно растворимым в аналитическом буфере для определения значения IC_{50} .

Пример	CC_{50} (мкМ)	Клеточная активность	Активность сборки
Пример 1	> 10	+++	А
Пример 2	> 10	+++	А
Пример 3	> 10	+++	А
Пример 4	> 10	+++	А
Пример 5	> 10	+++	А
Пример 6	> 10	+++	А
Пример 7	> 10	+++	А
Пример 8	> 10	+++	А
Пример 9	> 10	+++	А
Пример 10	> 10	++	В
Пример 11	> 10	+++	А

Пример 12	> 10	+++	A
Пример 13	> 10	+++	A
Пример 14	> 10	+++	A
Пример 15	> 10	+++	A
Пример 16	> 10	+++	A
Пример 17	> 10	+++	B
Пример 18	> 10	++	C
Пример 19	> 10	+++	A
Пример 20	> 10	+++	A
Пример 21	> 10	+++	A
Пример 22	> 10	+++	A
Пример 23	> 10	+++	A
Пример 24	> 10	+++	A
Пример 25	> 10	+++	A
Пример 26	> 10	+++	A
Пример 27	> 10	++	B
Пример 28	> 10	++	A
Пример 29	> 10	+++	A
Пример 30	> 10	+++	A
Пример 31	> 10	+++	A
Пример 32	> 10	+++	A
Пример 33	> 10	++	B
Пример 34	> 10	+++	растворимость
Пример 35	> 10	+++	A
Пример 36	> 10	+++	B

Пример 37	> 10	+++	A
Пример 38	> 10	+++	A
Пример 39	> 10	+++	A
Пример 40	> 10	+++	A
Пример 41	> 10	+++	A
Пример 42	> 10	+++	A
Пример 43	> 10	+	A
Пример 44	> 10	+++	A
Пример 45	> 10	++	B
Пример 46	> 10	+++	A
Пример 47	> 10	+++	A
Пример 48	> 10	++	A
Пример 49	> 10	+++	A
Пример 50	> 10	+++	A
Пример 51	> 10	++	B
Пример 52	> 10	+++	A
Пример 53	> 10	+++	A
Пример 54	> 10	++	A
Пример 55	> 10	+++	A
Пример 56	> 10	+++	A
Пример 57	> 10	+++	A
Пример 58	> 10	+++	A
Пример 59	> 10	+++	A
Пример 60	> 10	+++	A
Пример 61	> 10	+++	A

Пример 62	> 10	> 10	A
Пример 63	> 10	+++	A
Пример 64	> 10	+++	A
Пример 65	> 10	+++	A
Пример 66	> 10	+++	A
Пример 67	> 10	+++	A
Пример 68	> 10	+++	A
Пример 69	> 10	+++	A
Пример 70	> 10	+++	A
Пример 71	> 10	+++	A
Пример 72	> 10	+++	A
Пример 73	> 10	+++	A
Пример 74	> 10	+++	A
Пример 75	> 10	+++	A
Пример 76	> 10	++	B
Пример 77	> 10	+++	A
Пример 78	> 10	+++	A
Пример 79	> 10	+++	A
Пример 80	> 10	+++	A
Пример 81	> 10	+++	A
Пример 82	> 10	+++	A
Пример 83	> 10	+++	A
Пример 84	> 10	+++	A
Пример 85	> 10	+++	A
Пример 86	> 10	++	A

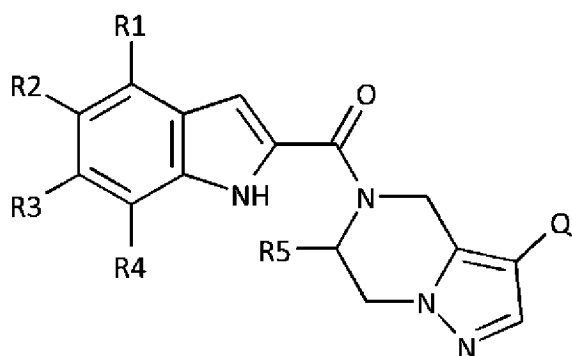
Пример 87	> 10	+++	A
Пример 88	> 10	> 10	A
Пример 89	> 10	+++	A
Пример 90	> 10	+++	A
Пример 91	> 10	+++	A
Пример 92	> 10	+++	A
Пример 93	> 10	+++	A
Пример 94	> 10	+++	A
Пример 95	> 10	+++	A
Пример 96	> 10	+++	A
Пример 97	> 10	+++	A
Пример 98	> 10	+++	A
Пример 99	> 10	+++	растворимость
Пример 100	> 10	+	B
Пример 101	> 10	+++	A
Пример 102	> 10	+++	A
Пример 103	> 10	+++	A
Пример 104	> 10	+++	A
Пример 105	> 10	+++	A
Пример 106	> 10	+++	A
Пример 107	> 10	+++	A
Пример 108	> 10	+++	A
Пример 109	> 10	+++	A
Пример 110	> 10	+++	A
Пример 111	> 10	+++	A

Пример 112	> 10	+++	A
Пример 113	> 10	+++	A
Пример 114	> 10	+++	A
Пример 115	> 10	+++	A
Пример 116	> 10	+++	A
Пример 117	> 10	+++	A
Пример 118	> 10	+++	A
Пример 119	> 10	+++	A
Пример 120	> 10	+++	A
Пример 121	> 10	+++	A
Пример 122	> 10	+++	A
Пример 123	> 10	+++	A
Пример 124	> 10	+++	A
Пример 125	> 10	+++	A
Пример 126	> 10	++	A
Пример 127	> 10	++	A
Пример 128	> 10	++	A
Пример 129	> 10	+++	A
Пример 130	> 10	+++	A
Пример 131	> 10	+++	A
Пример 132	> 10	+++	A
Пример 133	> 10	++	A
Пример 134	> 10	++	A
Пример 135	> 10	+++	A
Пример 136	> 10	++	A

Пример 137	> 10	+++	A
Пример 138	> 10	+++	A
Пример 139	> 10	+++	A
Пример 140	> 10	+++	растворимость
Пример 141	> 10	+++	A
Пример 142	> 10	+++	A
Пример 143	> 10	+++	A
Пример 144	> 10	+++	A
Пример 145	> 10	+++	A
Пример 146	> 10	+++	A
Пример 147	> 10	+++	A
Пример 148	> 10	+++	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I

**I**

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксииалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N и N(C1-C6-карбоксииалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксииалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена,

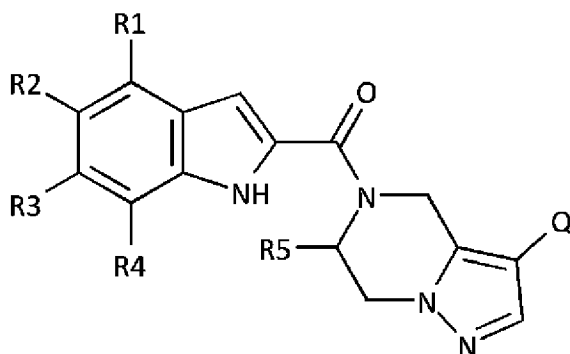
- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-NH-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 аминогруппами,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7-колец,

необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, O-C1-C6-галогеналкила и C≡N,

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 приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

2. Соединение формулы I по п. 1.



I

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- Q выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, арил, гетероарил, N(R^a)(R^b), C(=O)N(R^a)(R^b), O(R^a) и SO₂N(R^a)(R^b), необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C≡N, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-алкокси, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-карбоксииалкила, гетероарила, C6-арила, NH-C6-арила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-C≡N и N(C1-C6-карбоксииалкил)(C1-C6-алкил), где C3-C7-гетероциклоалкил, C1-C6-карбоксииалкил, гетероарил, C6-арил и NH-C6-арил необязательно замещены 1 или 2 группами, каждая из которых независимо выбрана из карбокси и галогена,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца или гетероспироциклической системы, состоящей из 2-х или 3-х C3-C7 колец, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и $C\equiv N$,

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 приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

3. Соединение формулы I по любому из пп. 1 или 2, в котором арил представляет собой C6-арил, и/или гетероарил представляет собой C1-C9-гетероарил, и где каждый из гетероарила и гетероциклоалкила содержит от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

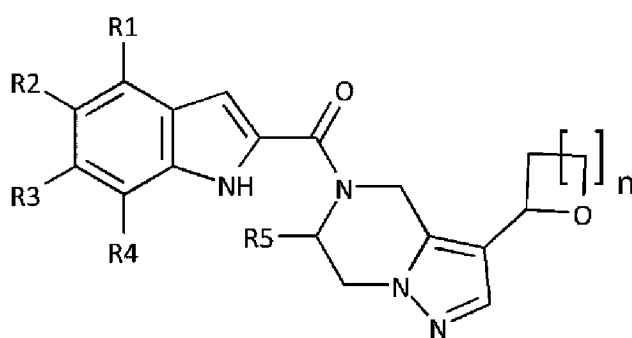
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

4. Соединение формулы I по любому из пп. 1-3,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат,

где пролекарство выбрано из группы, включающей сложные эфиры, карбонаты, ацетилоксипроизводные, аминокислотные производные и фосфорамидатные производные.

5. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы II



II

в котором

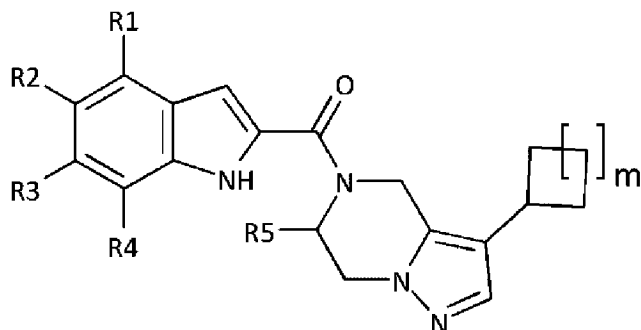
- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr, c-Pr, D и CH_2OH ,

- R5 выбран из H и метила,

- n равно 1, 2 или 3,

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 приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

6. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы III



III

в котором

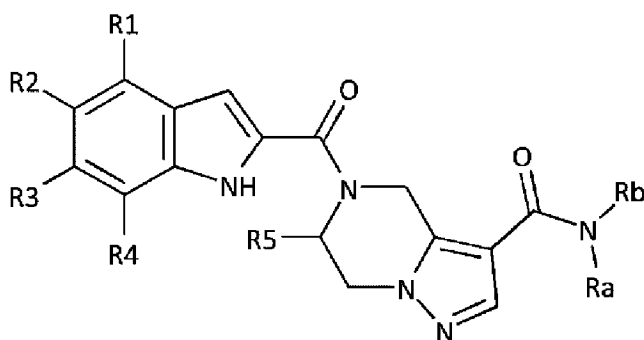
- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H и метила,

- m равно 0, 1, 2 или 3,

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 приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

7. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы IV



IV

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

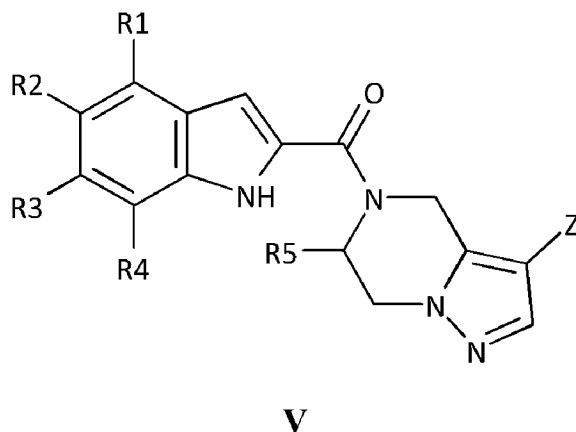
- R5 выбран из H и метила,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

8. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы V



в котором

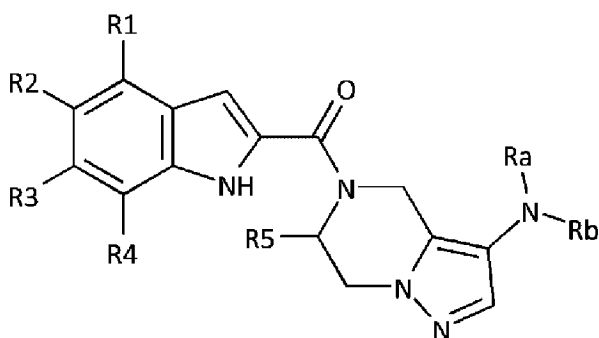
- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H и метила,

- Z выбран из C6-C12-арила и C1-C9-гетероарила, необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4 группами, каждая из которых независимо выбрана из -OH, галогена, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C≡N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы V или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы V или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

9. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы VI

**VI**

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

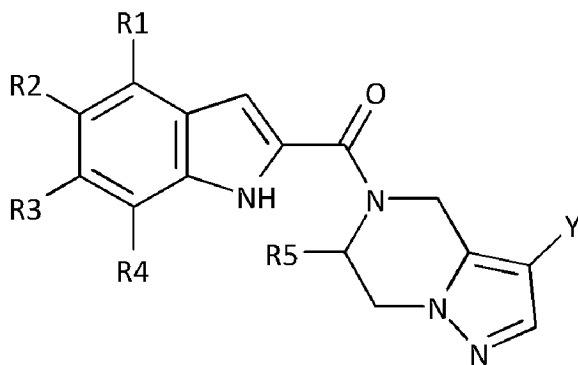
- R5 выбран из H и метила,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы VI или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

10. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы VII

**VII**

в котором

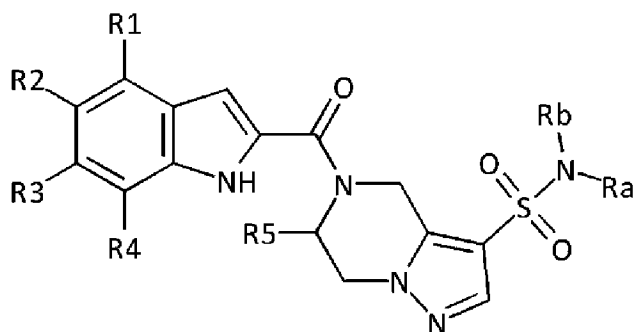
- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H и метила,

- Y представляет собой оксооксадиазабицикло[3.3.1]нонанил, замещенный C1-C6-карбоксиалкилом; или оксопирролидинил, где указанный оксопирролидинил необязательно замещен одним N(C1-C6-карбоксиалкил)(C1-C6-алкил), карбоксифенилом, карбоксипиридином, карбоксифениламином, галогенкарбоксифенилом или карбоксипирролидином, или замещен двумя карбоксипирролидином и C1-C6-алкилом,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы VII или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы VII или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

11. Соединение формулы I по любому из пп. 1-4, представляющее собой соединение формулы VIII



VIII

в котором

- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D и CH₂OH,

- R5 выбран из H и метила,

- R^a и R^b независимо выбраны из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-галогеналкил, C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-гидроксиалкил и C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-алкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-гидроксиалкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-O-C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкил-S-C1-C6-алкила, C1-C6-алкил-SO₂-C1-C6-алкила и C1-C6-алкил-C≡N,

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильного кольца, необязательно замещенного 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена и C≡N,

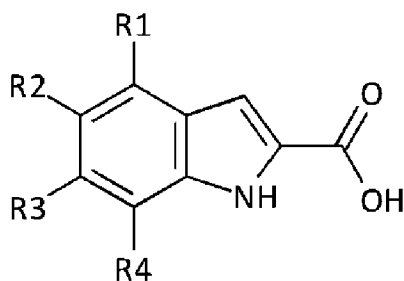
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы VIII или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы VIII или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат, для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

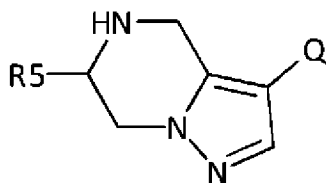
14. Способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата или гидрата.

15. Способ получения соединения формулы I по любому из пп. 1-4 путем взаимодействия соединения формулы IX



IX

в котором R1, R2, R3 и R4 имеют значения, указанные в п.1, с соединением формулы X



X

в котором R5 и Q имеют значения, указанные в любом из пп. 1-4.

По доверенности