

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202191223** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.07.29

(22) Дата подачи заявки
2019.11.01

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

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

(31) 18000878.1

(32) 2018.11.02

(33) EP

(86) PCT/EP2019/079969

(87) WO 2020/089455 2020.05.07

(71) Заявитель:

АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

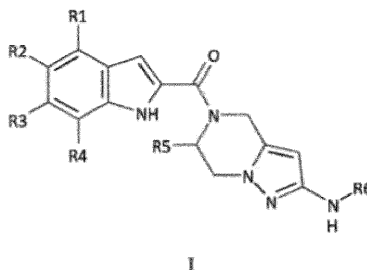
(72) Изобретатель:

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

202191223

202191223

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568443ЕА/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 предотвращения 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 (НСС).

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 НСС.

HBV представляет собой оболочечный, частично двухцепочечный ДНК (дцДНК) вирус семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный белок HBV (HBV-СР) играет важную роль в репликации HBV. Преобладающая биологическая функция HBV-СР 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-СР 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 (от 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 сульфамойларамидов 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-ариламидов (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).

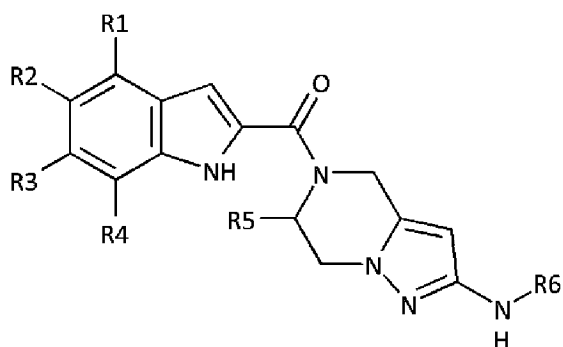
Проблемы, связанные с использованием противовирусных агентов прямого действия против HBV, могут состоять в токсичности, мутагенности, отсутствие селективности, плохой эффективности, плохой биодоступности, низкой растворимости и трудности синтеза. Таким образом, существует потребность в дополнительных 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,

- R6 выбран из группы, включающей H, D, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксииалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R8, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13), C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C6-алкила или C1-C6-алкокси,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксииалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана

из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием С3-С7-циклоалкильного кольца или С4-С7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

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, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr, c-Pr, D, CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, CH_2F , $\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$, I, $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, SCH_3 , OH и OCH_3 ,

- R5 представляет собой H или метил,

- R6 выбран из группы, включающей H, D, SO_2 -С1-С6-алкил, SO_2 -С3-С7-циклоалкил, SO_2 -С3-С7-гетероциклоалкил, SO_2 -С2-С6-гидроксиалкил, SO_2 -С2-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, SO_2 -С1-С4-карбоксиалкил, SO_2 -арил, SO_2 -гетероарил, SO_2 -N(R12)(R13), $\text{C}(=\text{O})\text{R8}$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R12})(\text{R13})$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R12})(\text{R13})$, С1-С6-алкил, С3-С6-циклоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С1-С4-ацилсульфонамидо-алкил, С1-С4-карбоксамидоалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С2-С6-аминоалкил, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, С2-С6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С7-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкила, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси, где С3-С7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из С1-С6-алкила или С1-С6-алкокси,

- R8 выбран из группы, включающей С1-С6-алкил, С1-С6-гидроксиалкил, С1-С6-алкил-О-С1-С6-алкил, С3-С7-циклоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, С1-С6-алкил, С3-С7-циклоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

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, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂ OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃, предпочтительно H, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, и i-Pr, и наиболее предпочтительно - H, CF₂ H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R5 представляет собой H. В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R5 представляет собой метил.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R6 выбран из группы, включающей H, D, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксиалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R8, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13), C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C6-алкила или C1-C6-алкокси, предпочтительно H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенных OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил, гетероарил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂ CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения

является соединение формулы I, в котором R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиялкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил, гетероарил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиялкила, C2-C6-алкенилокси.

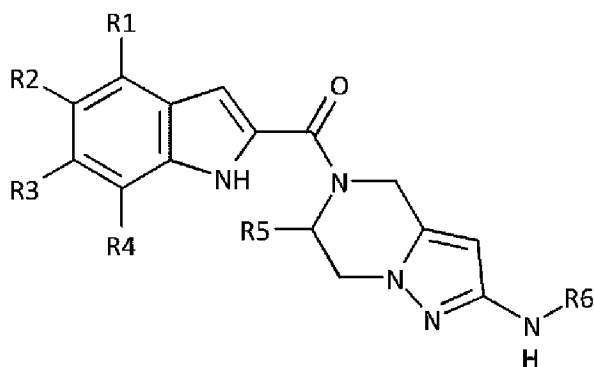
В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

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 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,

CH_2F , $\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$, I , $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, SCH_3 , OH и OCH_3 ,

- R5 представляет собой H или метил,

- R6 выбран из группы, включающей H, D, SO_2 -C1-C6-алкил, SO_2 -C3-C7-циклоалкил, SO_2 -C3-C7-гетероциклоалкил, SO_2 -C2-C6-гидроксиалкил, SO_2 -C2-C6-алкил-О-C1-C6-алкил, SO_2 -C1-C4-карбоксиалкил, SO_2 -арил, SO_2 -гетероарил, SO_2 -N(R12)(R13), $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}12)(\text{R}13)$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}12)(\text{R}13)$, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-О-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

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, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , Et, i-Pr, c-Pr, D, CH_2OH , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, CH_2F , $\text{CH}(\text{F})\text{CH}_3$, I , $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, SCH_3 , OH и OCH_3 ,

- R5 представляет собой H или метил,

- R6 выбран из группы, включающей H, D, SO_2 -C1-C6-алкил, SO_2 -C3-C7-циклоалкил, SO_2 -C3-C7-гетероциклоалкил, SO_2 -C2-C6-гидроксиалкил, SO_2 -C2-C6-алкил-О-C1-C6-алкил, SO_2 -C1-C4-карбоксиалкил, SO_2 -арил, SO_2 -гетероарил, SO_2 -N(R12)(R13), $\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}12)(\text{R}13)$, $\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}12)(\text{R}13)$, C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил,

C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

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, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, 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, предпочтительно H, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, и i-Pr, и наиболее предпочтительно - H, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R6 выбран из группы, включающей H, D, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксиалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R8, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13), C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3

группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, предпочтительно из H, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C4-C7-гетероциклоалкила и C2-C6-гидроксиалкила, необязательно замещенных OH, C1-C6-алкокси, C1-C3-C7-циклоалкилом, C6-гидроксиалкилом и C3-C7-гетероциклоалкилом.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил, гетероарил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил, гетероарил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила, C2-C6-алкенилокси.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы I, в котором R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

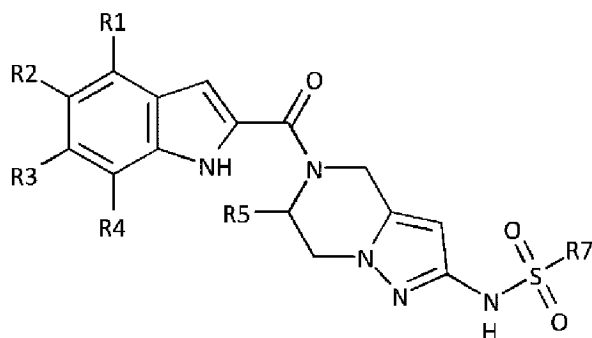
Один вариант осуществления изобретения представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с настоящим изобретением для применения при профилактике или лечении инфекции HBV у субъекта.

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, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂ OH, 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,

- R7 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы II, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂ H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂ OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃, предпочтительно H, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы II, в котором R7 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-

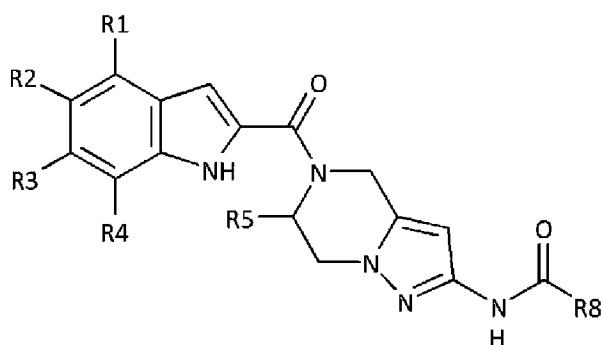
C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

Один вариант осуществления 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 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, 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,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил, гетероарил, необязательно замещенные 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом 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, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃, предпочтительно H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

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

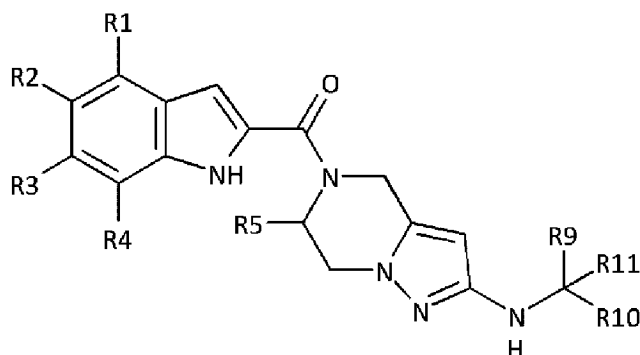
В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы III, в котором R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси.

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.

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 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 согласно изобретению 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, CF₂ H, 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,

- R9, R10 и R11 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей H, C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C3-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, где C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил и C1-C3-карбоксиалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R9 и R10 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы IV, в котором R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂ H, 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, предпочтительно H, CF₂ H, CF₃, CF₂ CH₃, F, Cl, CH₃ и Et.

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения объектом изобретения является соединение формулы IV, в котором R9, R10 и R11 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C3-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, где C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил и C1-

С3-карбоксиялкил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкил и С2-С6-алкенилокси.

В одном варианте осуществления объект настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой IV, в котором R₉ и R₁₀ необязательно соединены с образованием С3-С7-циклоалкильного кольца или С4-С7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, атомы серы или кислорода.

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.

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.

В некоторых вариантах выполнения изобретения доза соединения по изобретению составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг. В некоторых вариантах 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 aberrантную 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 без ограничения, 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 замещают водород 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 $-C\equiv CH$ или $-CH_2-C\equiv C$, 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.

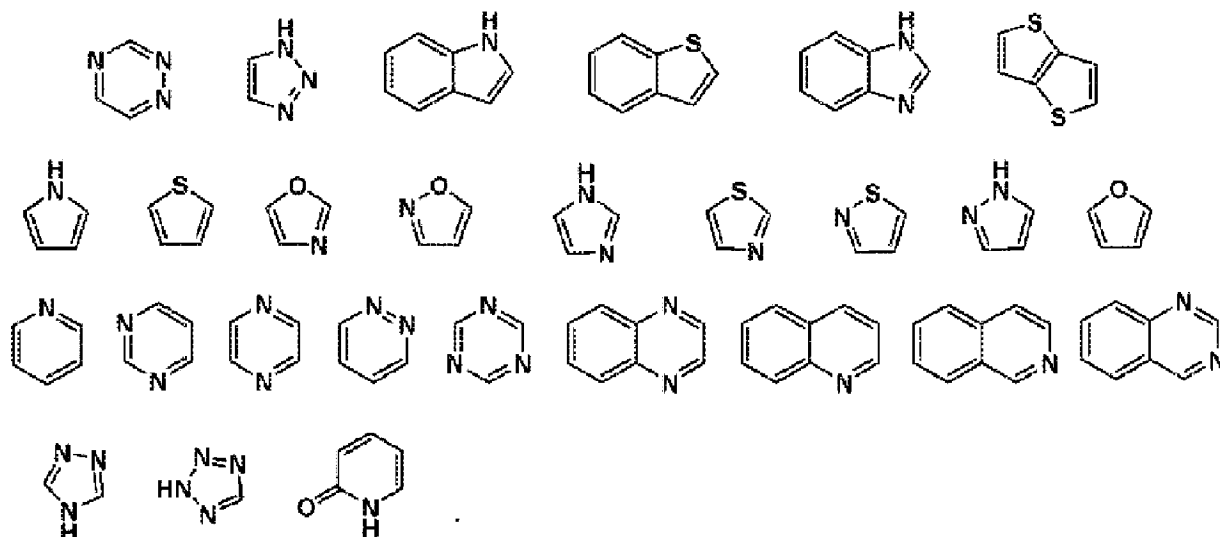
Как используется здесь, термин «галоген» или «гало» как таковой или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтора, хлора или брома, более предпочтительно - фтора или хлора. Во избежание сомнений, если в группе присутствуют два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

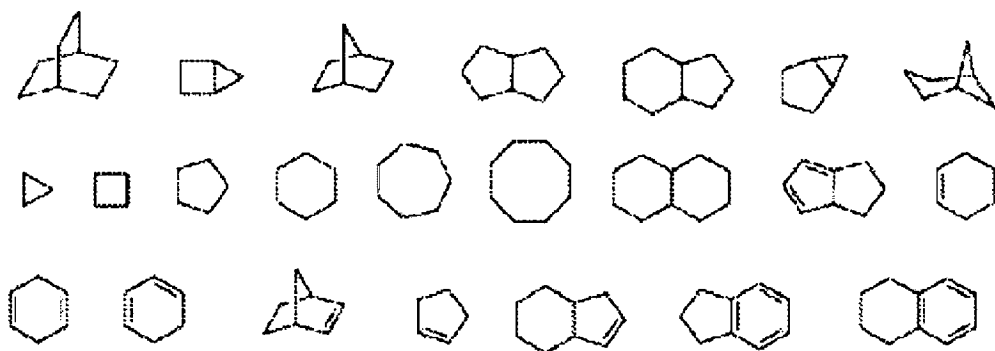
Как используется здесь, C1-C6-аминоалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, замещенную одной или несколькими аминогруппами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя аминогруппами. Предпочтительно, когда она замещена одной аминогруппой.

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 $C(=O)NHSO_2-c-Pr$.

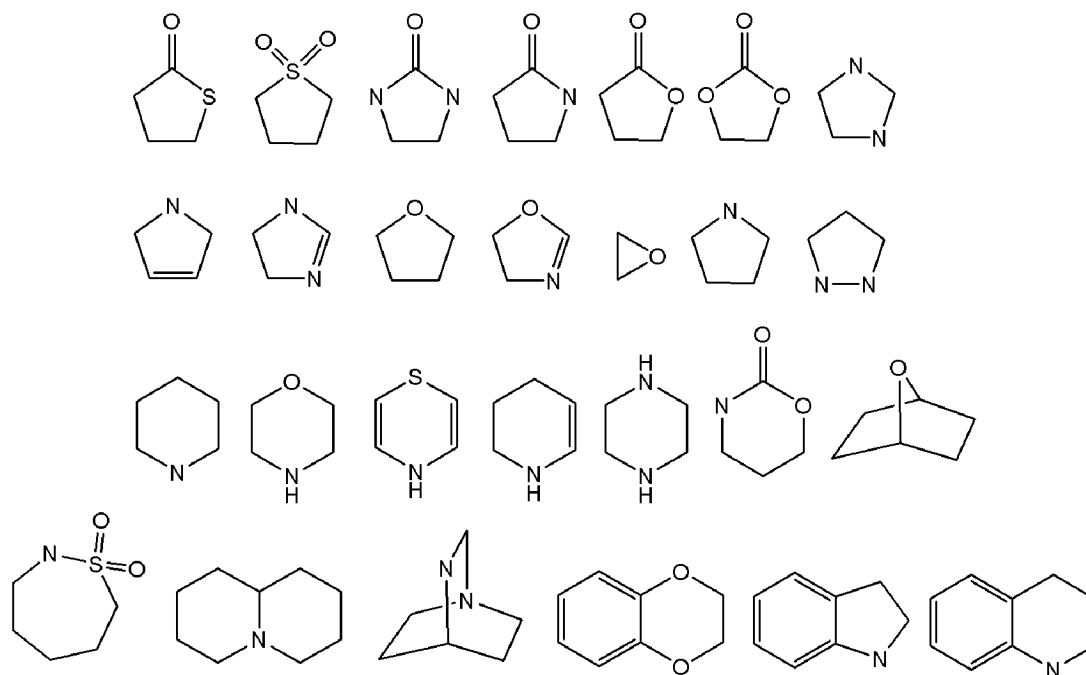
Как используется здесь, термин «циклоалкил» относится к моноциклической или полициклической неароматической группе, в которой каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), представляет собой атом углерода. В одном варианте осуществления изобретения циклоалкильная группа является насыщенной 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, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Дициклические циклоалкилы включают, но без ограничения, тетрагидронафтил, индан 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

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, 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, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин, 1,4-дигидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксин, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид. Термины «C3-C7-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, 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.

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 и IV. 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 аминометиллом или N-замещенным моно-или ди-C1-C6-алкиламинометиллом, например 4-

аминометилбензоилловые эфиры и 4-N, N-диметиламинометилбензоилловые эфиры.

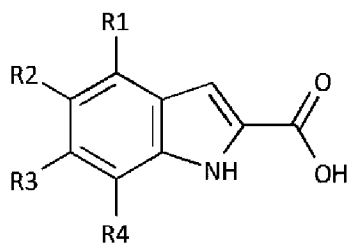
Предпочтительные пролекарства по настоящему изобретению включают ацетилоксипроизводные и карбонатные производные. Например, гидроксигруппа соединений формулы I, II, III, IV может присутствовать в пролекарстве как $-O-COR^i$ или $-O-C(O)OR^i$, где R^i представляет собой незамещенный или замещенный C1-C4-алкил. 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 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, где в конечном итоге требуется гидроксильная группа. Таким образом, типичные пролекарства этого варианта выполнения изобретения представляют собой соединения формулы I, 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 формулы I 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, где гидроксигруппа в конечном счете необходима. Следовательно, примерами пролекарств данного варианта осуществления изобретения являются соединения формул I, II, III и IV, 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.

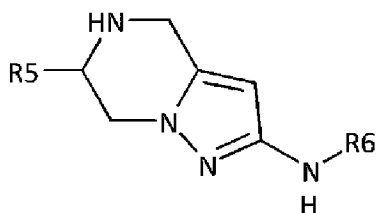
Объектом настоящего изобретения также является способ получения соединений по изобретению. Таким образом, объектом изобретения является способ получения

соединения формулы I в соответствии с настоящим изобретением, путем взаимодействия соединения формулы V



V

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



VI

в котором R5 и R6 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).

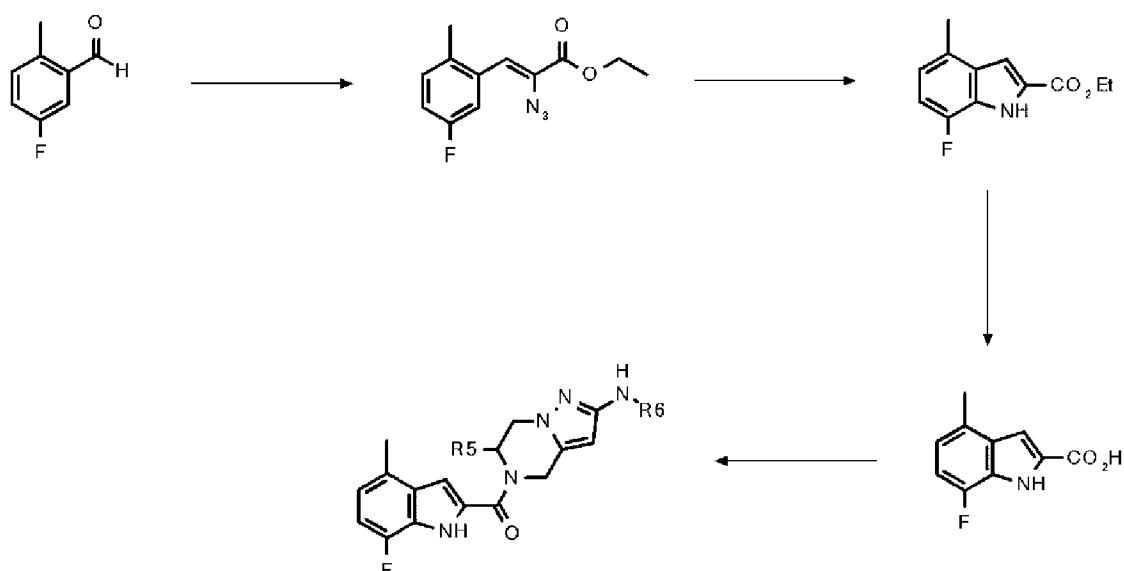


Схема 1: Индолы из винилазидов

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

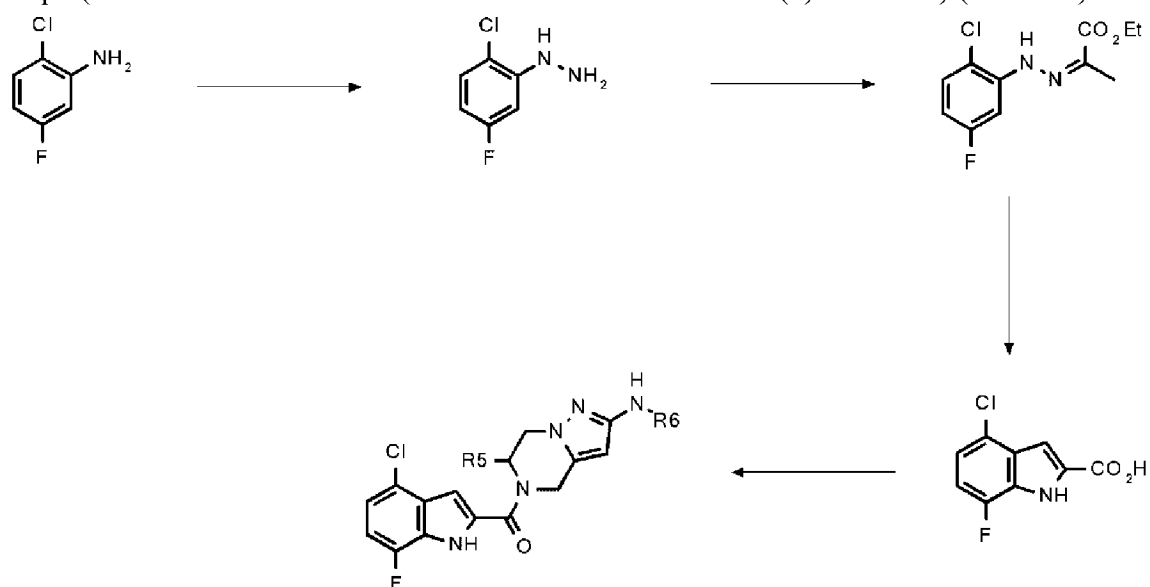


Схема 2: Синтез индола по Фишеру

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

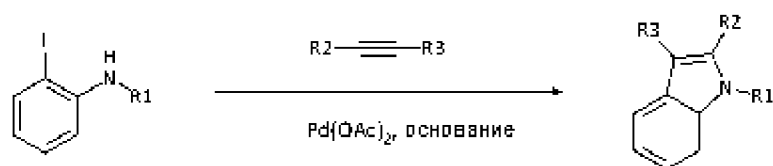


Схема 3: Получение индолов алкилированием алкинов

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

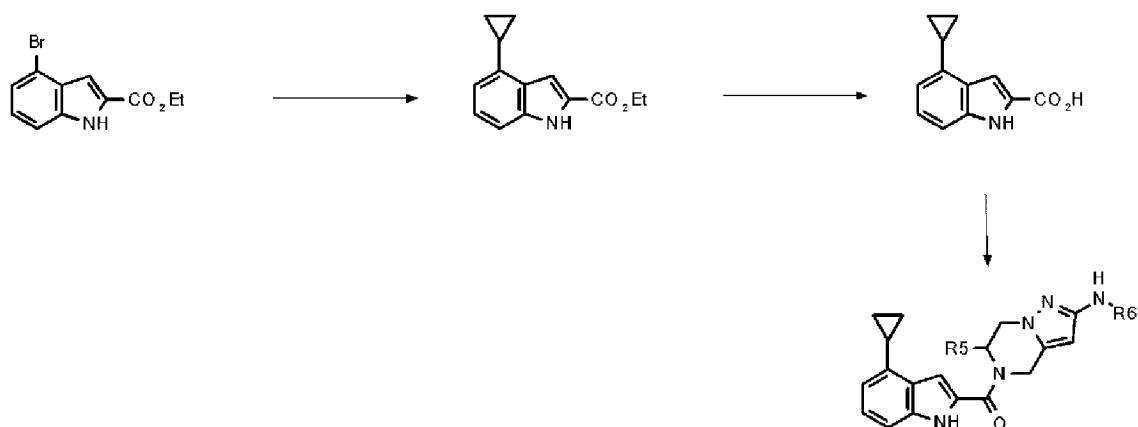


Схема 4: Катализируемая палладием функционализация галогенированных индолов

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 5-11 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.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I могут быть получены, как показано на Схеме 5, приведенной ниже.

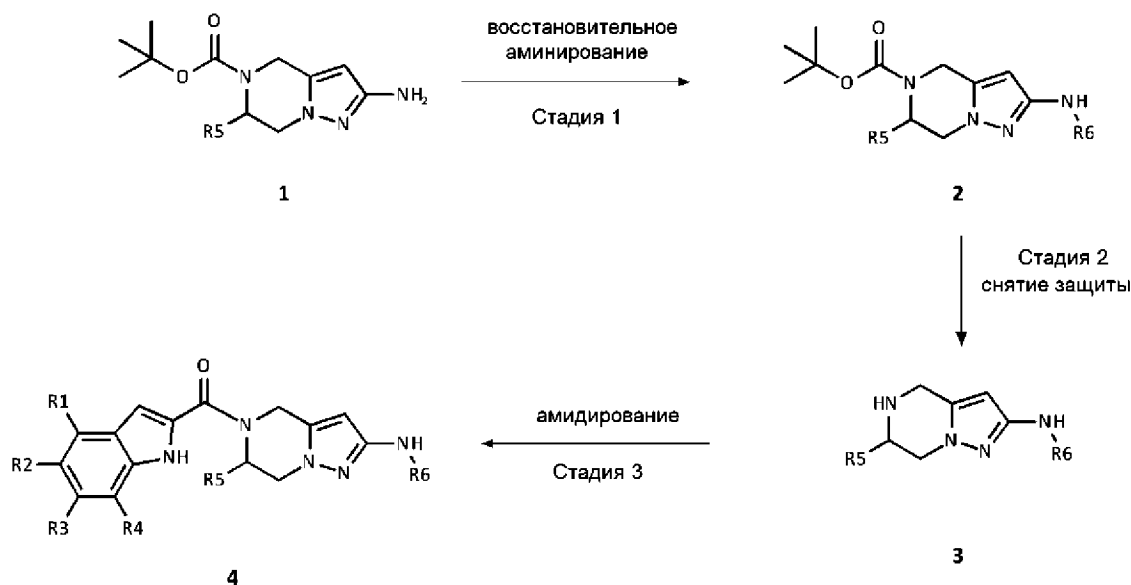


Схема 5: Синтез соединений формулы I

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 5, подвергали восстановительному аминированию (WO 2009/147188, WO 2014/152725), получая соединения общей структуры 2. Защитную группу азота (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 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 I.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы III могут быть получены, как показано на Схеме 6, приведенной ниже.

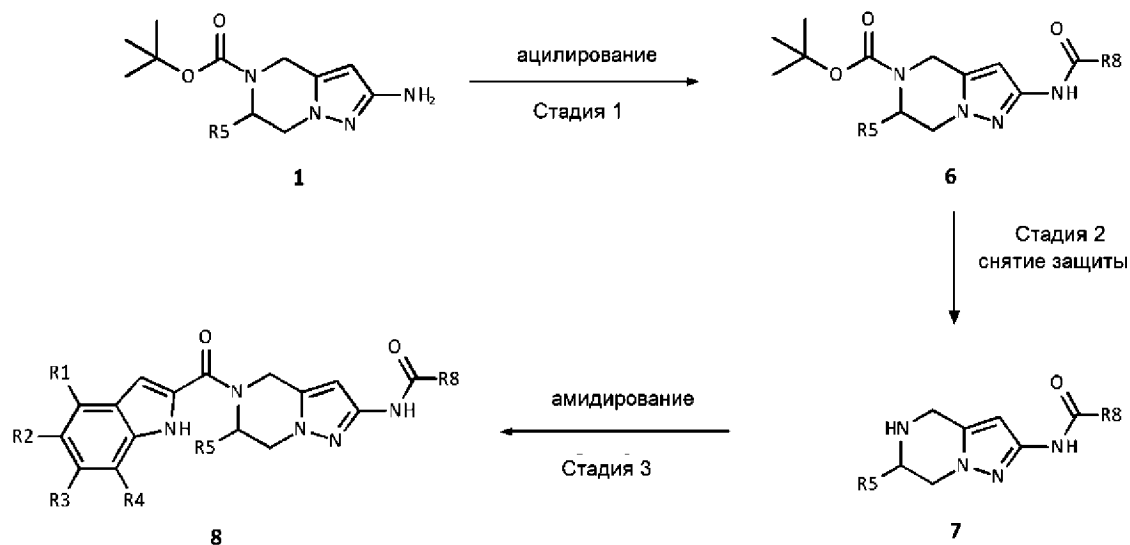


Схема 6: Синтез соединений формулы III

Соединение 1, представленное на стадии 1 Схемы 6, ацилировали (P.N. Collier et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 5684-5688, WO 2016/046530) с получением соединений общей структуры 6. На стадии 2 осуществляли восстановление, например, с LiAlH₄ (WO 2017/040757), получая соединение общей структуры 7. Защитную группу азота, которая показана, но без ограничения, как Вос, удаляли (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с использованием, например, HCl, получая амин 7. 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.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения формулы IV могут быть получены, как показано на Схеме 7, приведенной ниже.

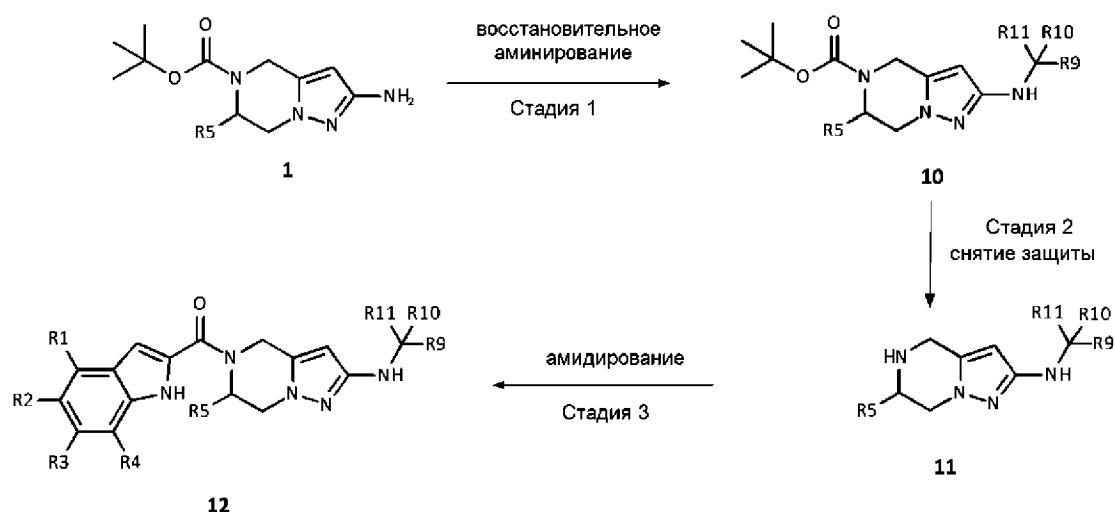


Схема 7: Синтез соединений формулы IV

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 7, подвергали восстановительному аминированию (WO 2009/147188, WO 2014/152725), получая соединения общей структуры 10. Защитную группу азота (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 11. 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 IV.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения формулы II могут быть получены, как показано на Схеме 8, приведенной ниже.

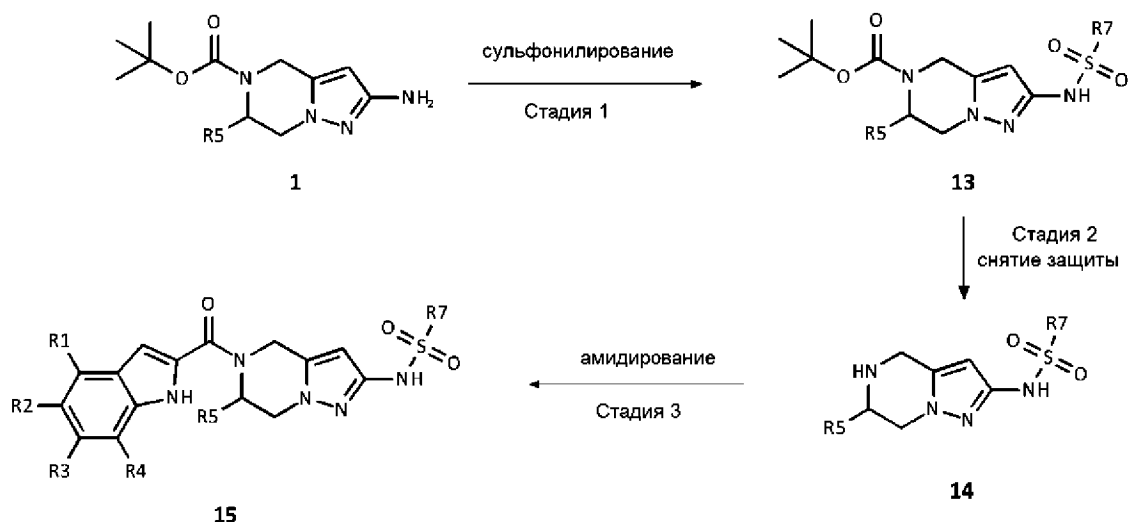


Схема 8: Синтез соединений формулы II

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 8, подвергали сульфонилированию (Jimenez-Somarribas et al., J. Med. Chem., 2017, 60, 2305-2325), получая соединения общей структуры 13. Защитную группу азота (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 14. Амидное сочетание на стадии 3 выполняли

способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например с HATU, получая соединения формулы II.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения формулы II могут быть получены, как показано на Схеме 9, приведенной ниже.

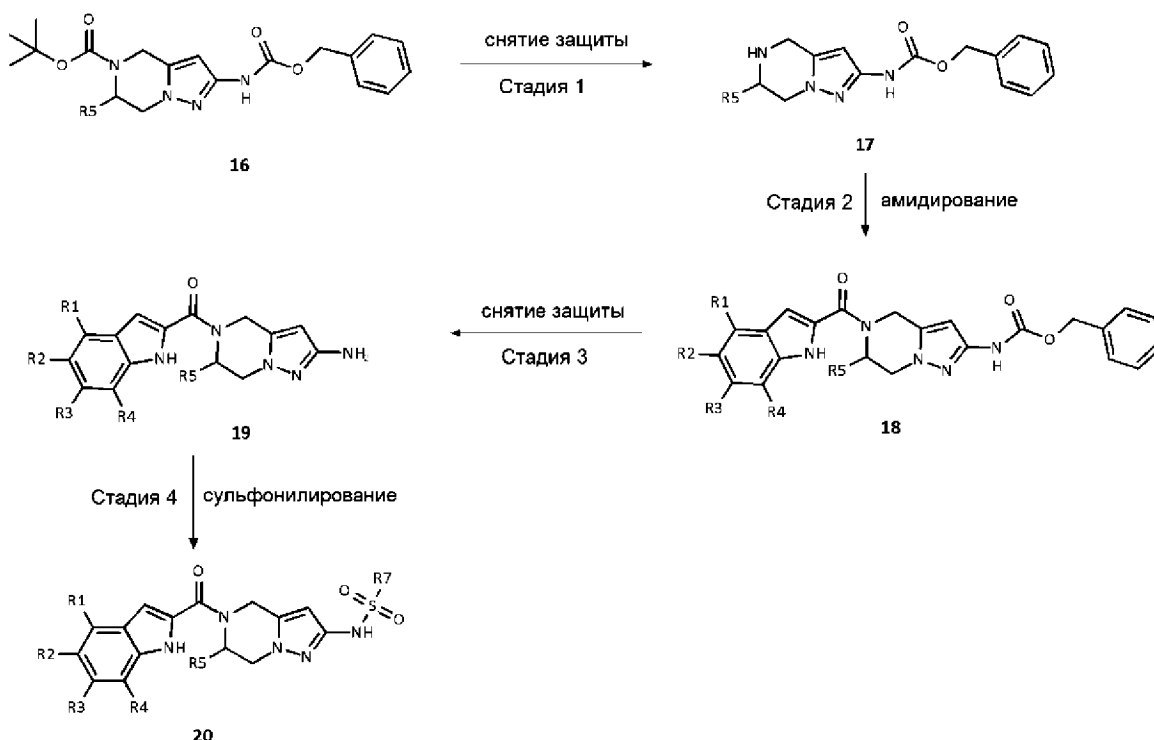


Схема 9: Синтез соединений формулы II

У соединения 16, показанного на стадии 1 Схемы 9, удаляли защитную группу (A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Вос, например, с использованием HCl, получая амин 17. Затем соединение 17 амидировали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединение 18. Защитную группу азота (A. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Cbz, удаляли, например, с использованием H_2 и палладия на угле, получая амин 19, который затем подвергали сульфонилированию (Jimenez-Somarrivas et al., J. Med. Chem., 201 7, 60, 2305-2325), получая соединения формулы II.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения формулы III могут быть получены, как показано на Схеме 10, приведенной ниже.

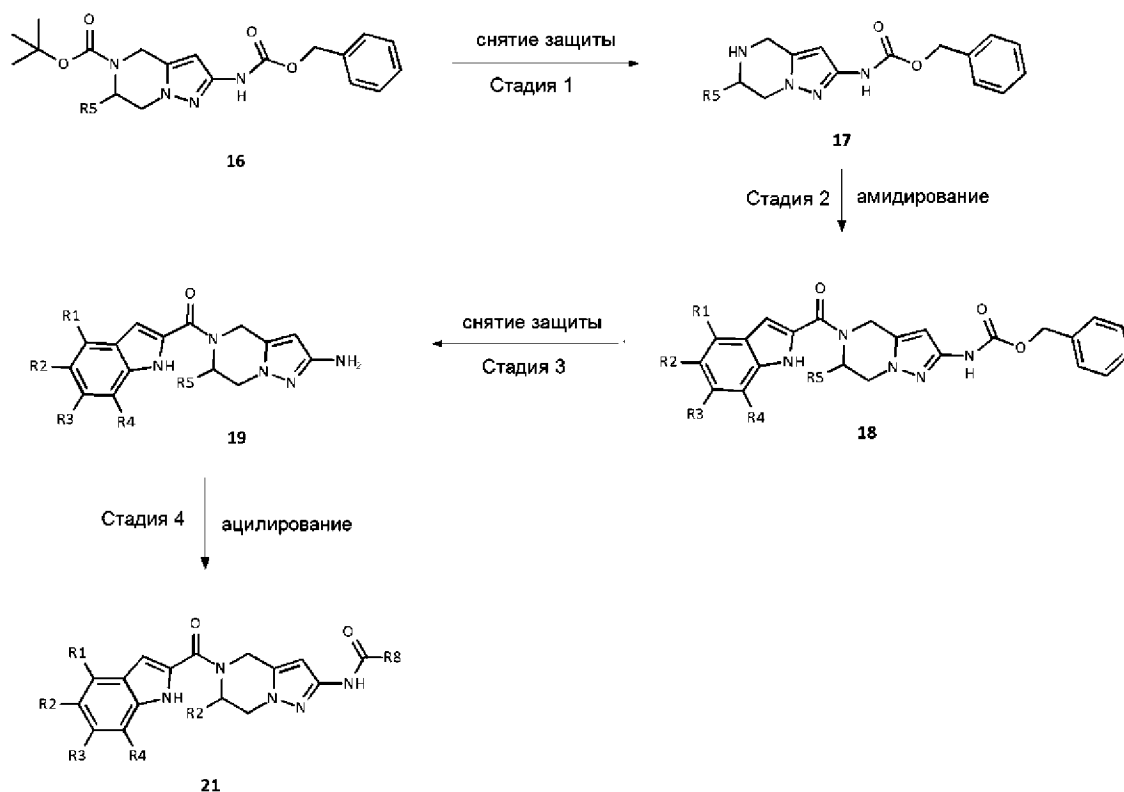


Схема 10: Синтез соединений формулы III

У соединения 16, показанного на стадии 1 Схемы 10, удаляли защитную группу (А. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Вос, например, с использованием HCl, получая амин 17. Затем соединение 17 амидировали способами, известными из литературы (А. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединение 18. Защитную группу азота (А. Isidro-Llobet et al. Chem. Rev. 2009, 109, 2455-2504), представляющую собой, как показано, но без ограничения, Cbz, удаляли, например, с использованием H₂ и палладия на угле, получая амин 19, который затем подвергали сульфонилированию (Jimenez-Somarribas et al., J. Med. Chem., 201 7, 60, 2305-2325), получая соединения формулы III.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения формулы I могут быть получены, как показано на Схеме 11, приведенной ниже.

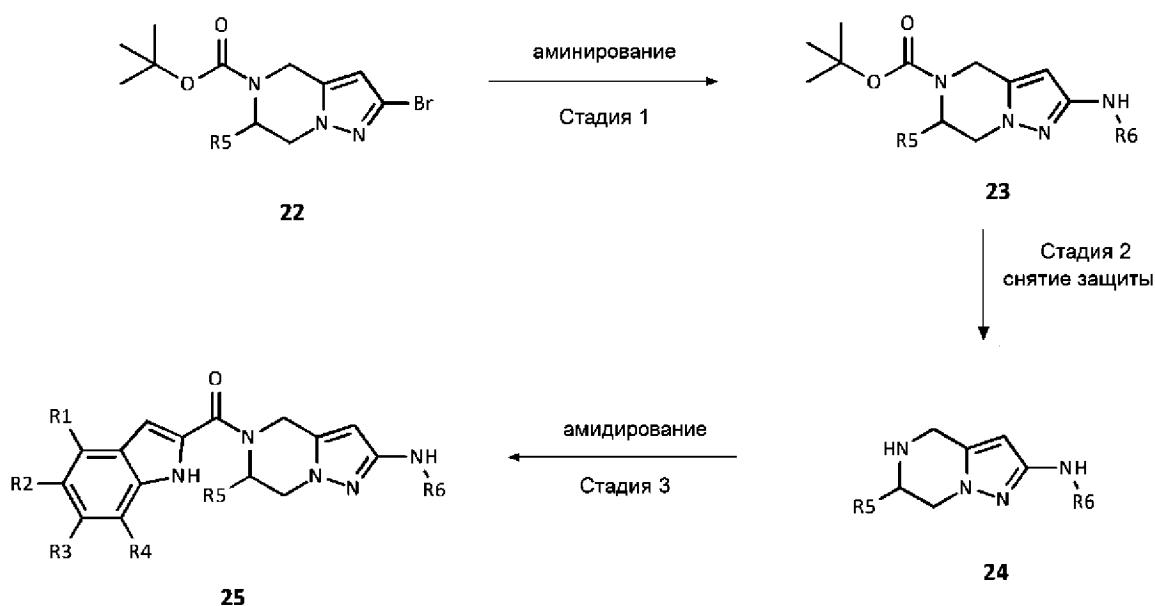


Схема 11: Синтез соединений формулы I

Соединение 1, показанное на стадии 1 Схемы 11, подвергали аминированию (Yang and Buchwald, Journal of Organometallic Chemistry, 1999, стр. 125-146), получая амин 23. Затем у соединения 23 удаляли защитную группу (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 24, который затем ацилировали способами, известными из литературы (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, с помощью HATU, получая соединения формулы I.

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

C - 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-бензидоксол-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 - дифенилфосфорилазид

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 - хлористоводородная 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

LiAlH₄ - алюмогидрид лития

LiOH - гидроксид лития

MeOH - метанол

MeCN - ацетонитрил

MgSO₄ - 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 (= CC_{50}/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, $CDCl_3$) 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 мкм)

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 В

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

Расход - 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 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 Е

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

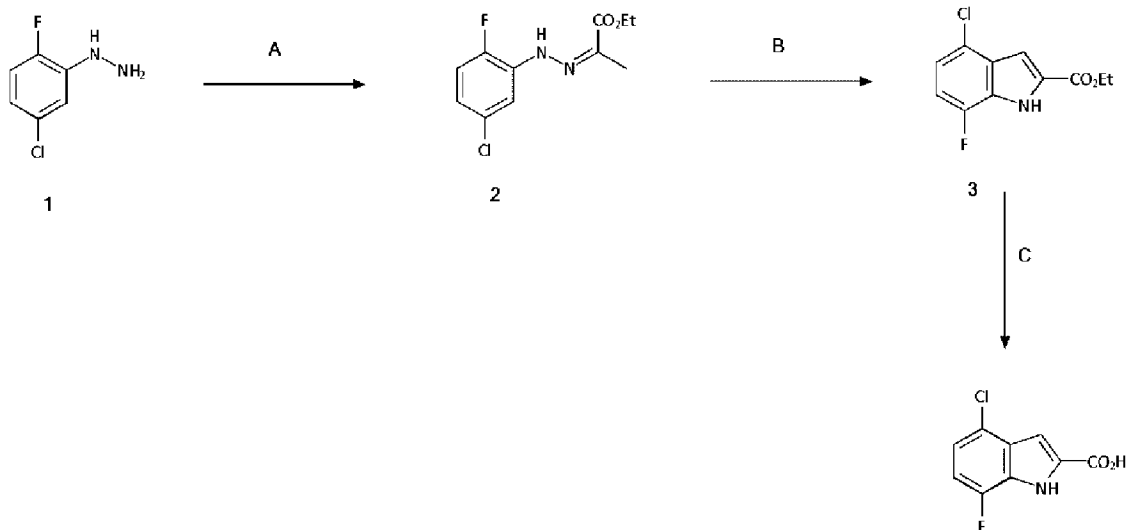
Колонка - обращенно-фазовая Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 2,5 мкм)

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% А, t=2,0 мин 98% А, t=2,7 мин 98% А

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.

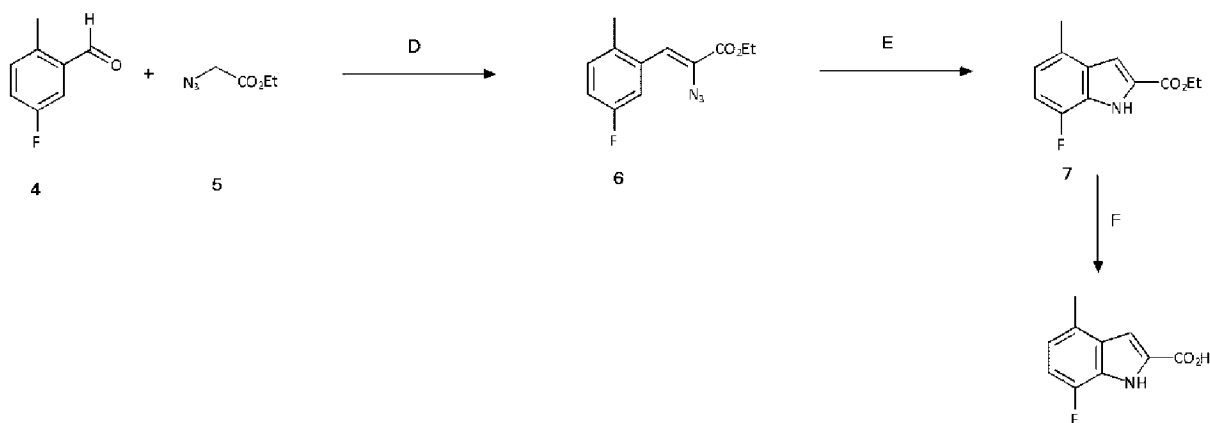
Стадия В: Смесь соединения 2 (20,0 г, 77,3 ммоль), полученного на предыдущей стадии, и BF₃·Et₂O (50,0 г, 352 ммоль) в уксусной кислоте (125 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 18 часов и упаривали при пониженном давлении. Остаток

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 $[\text{MH}]^-$

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



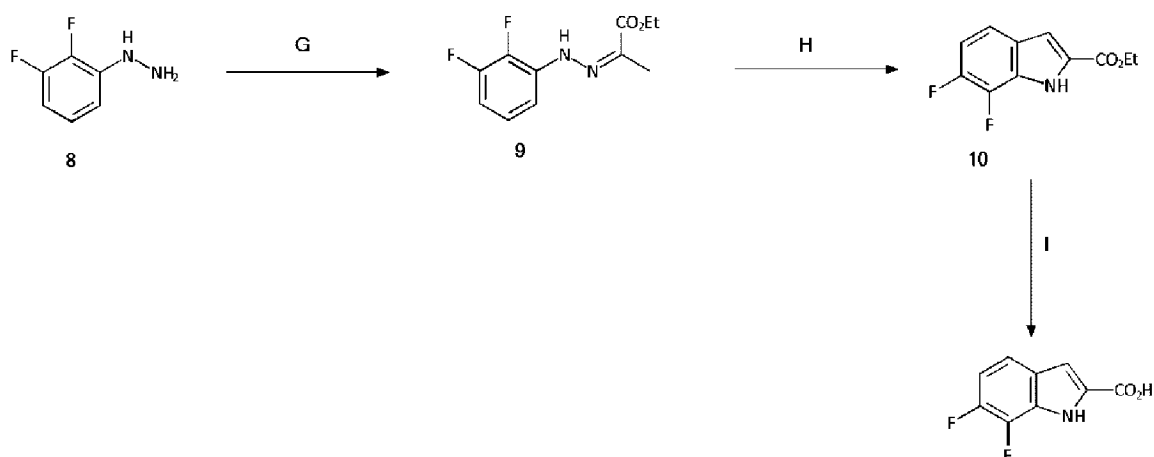
Стадия D: К раствору метоксида натрия (21,6 г, 400 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 4 (26,4 г, 183 ммоль) и соединения 5 (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили 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 $[MH]^-$

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



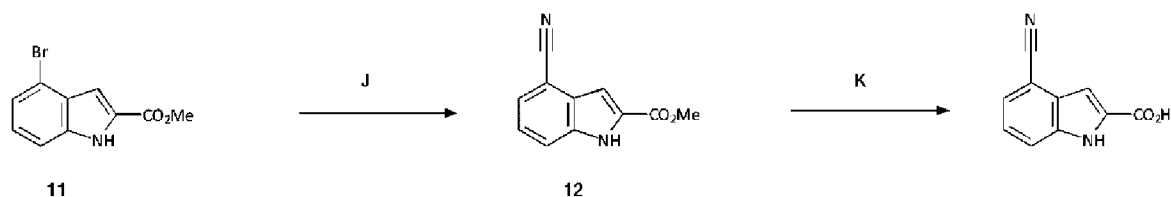
Стадия G: Смесь соединения 8 (5,00 г, 34,7 ммоль), уксусной кислоты (1 мл) и этилпирувата (5,00 г, 43,1 ммоль) в этаноле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили, 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 $BF_3 \cdot Et_2O$ (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 $[MH]^-$

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

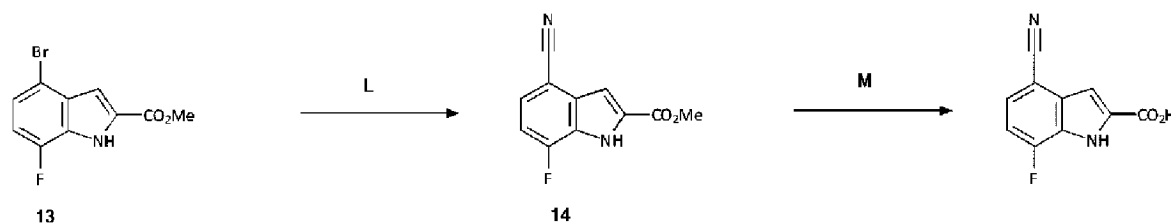


Стадия J: К перемешиваемому раствору соединения 11 (5,00 г, 19,7 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (3,00 г, 33,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 150°C. Смесь затем охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ 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 LiOH·H₂O (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. 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

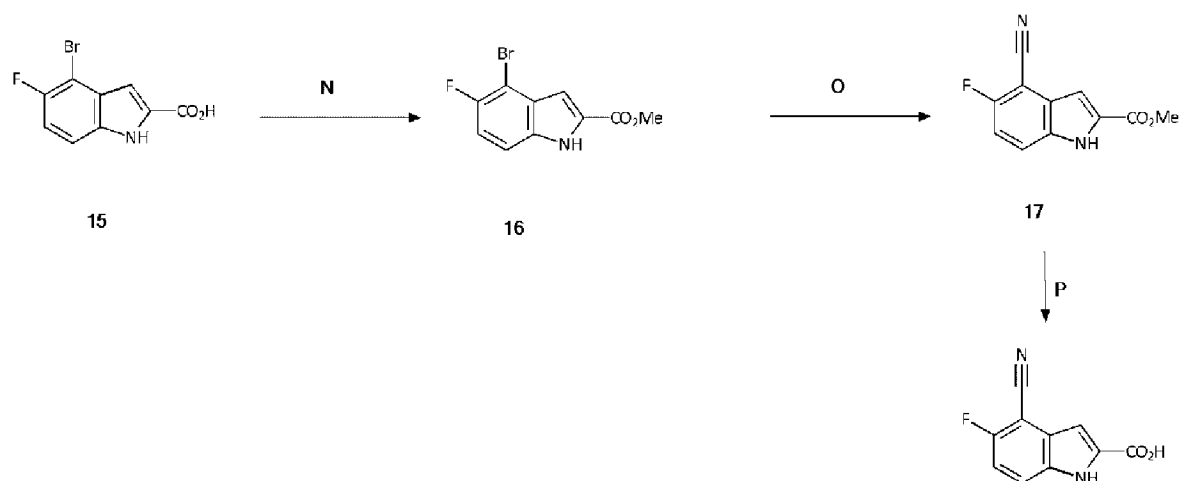


Стадия L: К перемешиваемому раствору соединения 13 (5,00 г, 18,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли CuCN (2,80 г, 31,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 150°C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (4 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ 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·H₂O (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. хлористоводородной кислотой, 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 [MH]⁻

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



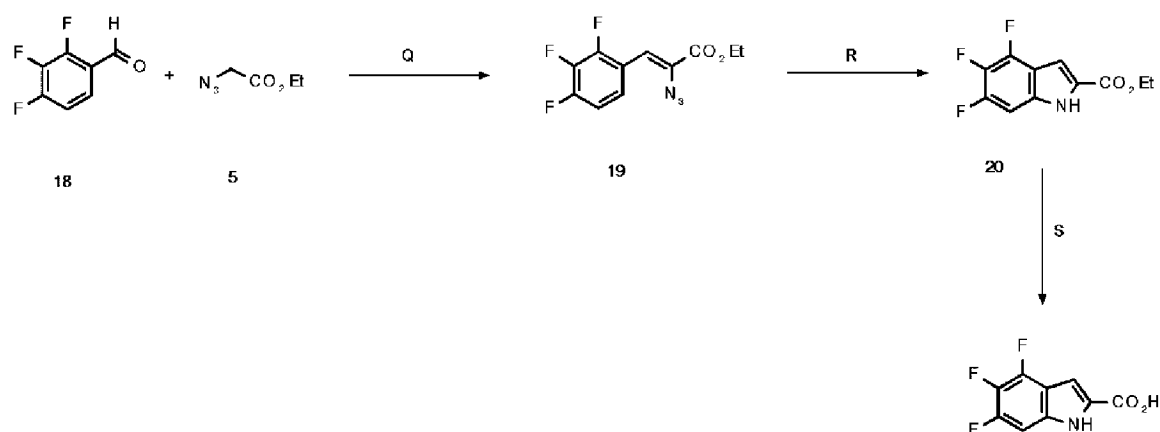
Стадия N: К раствору соединения 15 (5,00 г, 19,4 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли NaHCO_3 (1,59 г, 18,9 ммоль) и иодметан (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 50 мл). Объединенные органические 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 O: 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 солевым 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 P: К раствору соединения 17 (1,40 г, 6,42 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,350 г, 8,34 ммоль). Смесь 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. Остаток 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



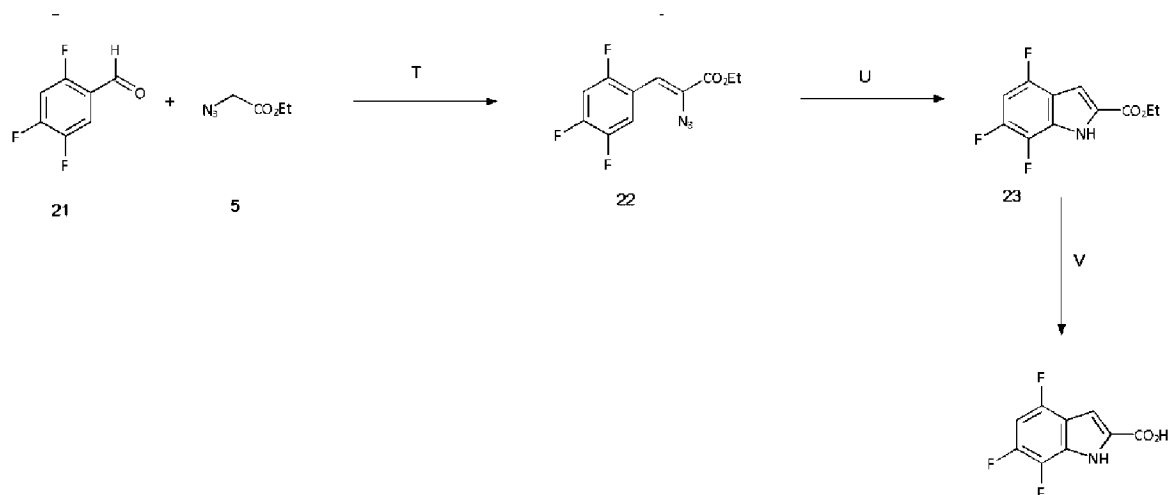
Стадия Q: К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 18 (15,0 г, 93,7 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили 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, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 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



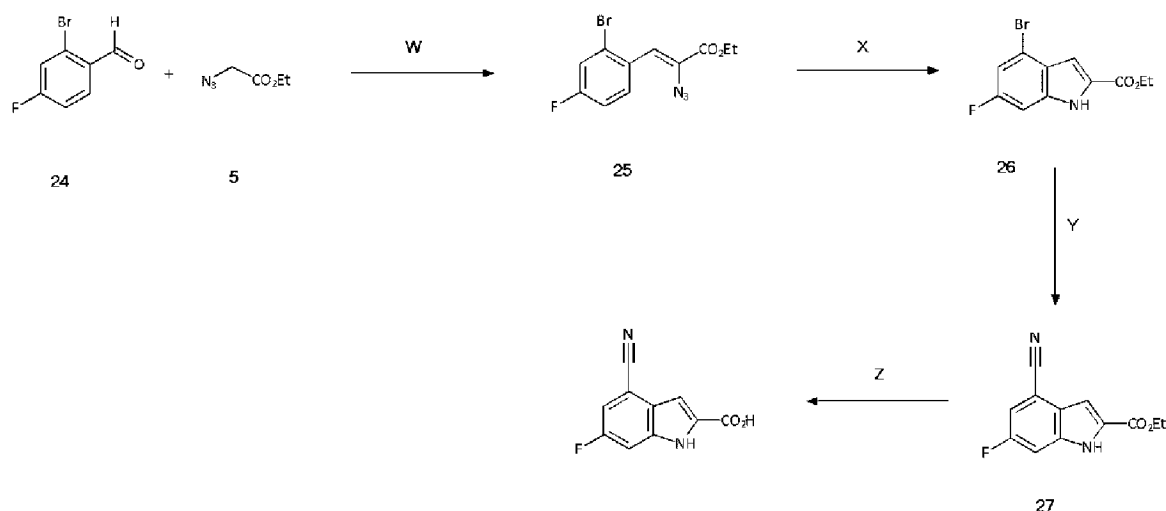
Стадия Т: К раствору метоксида натрия (23,0 г, 426 ммоль) в метаноле (200 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 21 (15,0 г, 90,3 ммоль) и соединения 5 (26,0 г, 201 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили 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 $[\text{M}]^{-}$

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.

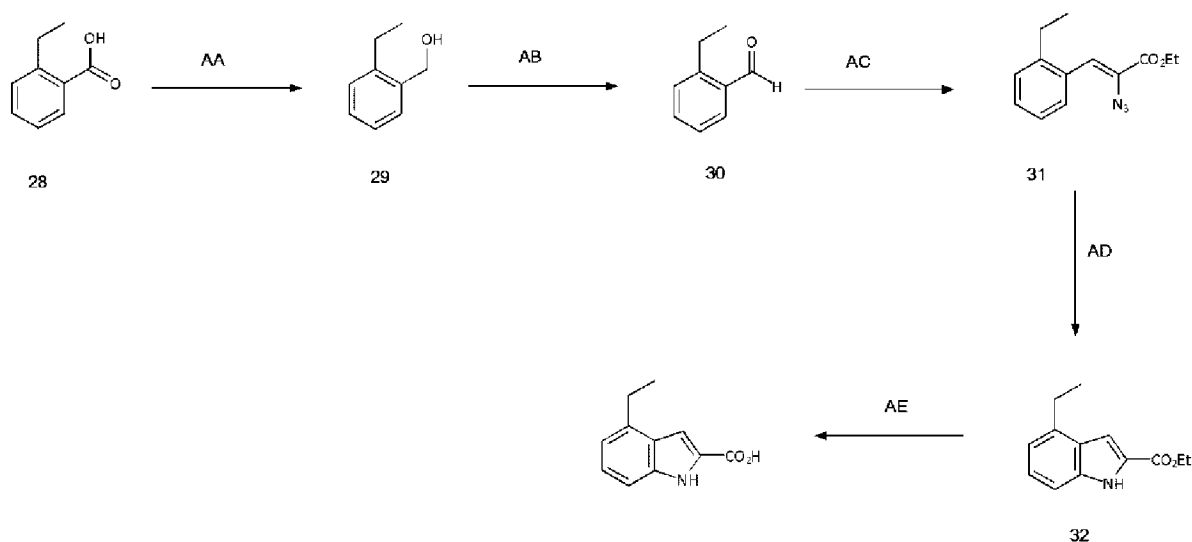
Стадия X: Раствор соединения 25, полученного на предыдущей стадии (35,0 г, 111 ммоль), в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем упаривали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (60:40), получая 11,0 г (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 $[\text{M}]^-$

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 перед тем, как 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 АВ: К охлажденному (0°C) раствору соединения 29 (55,0 г, 404 ммоль) в CH_2Cl_2 (400 мл) порциями добавляли периодинан 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 переменного тока: 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.

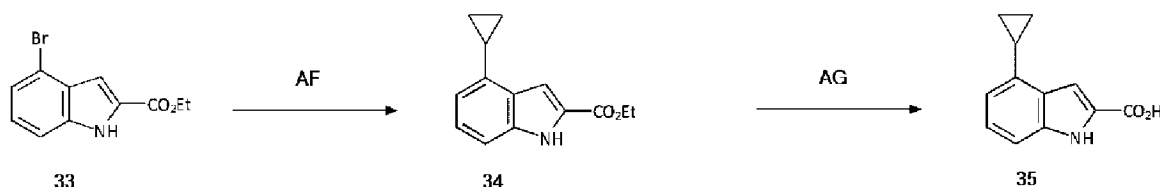
Стадия AE: К раствору соединения 32 (21,0 г, 103 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли 1 н. водный раствор гидроксида натрия (47 мл). Смесь перемешивали в течение

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, d_6 -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

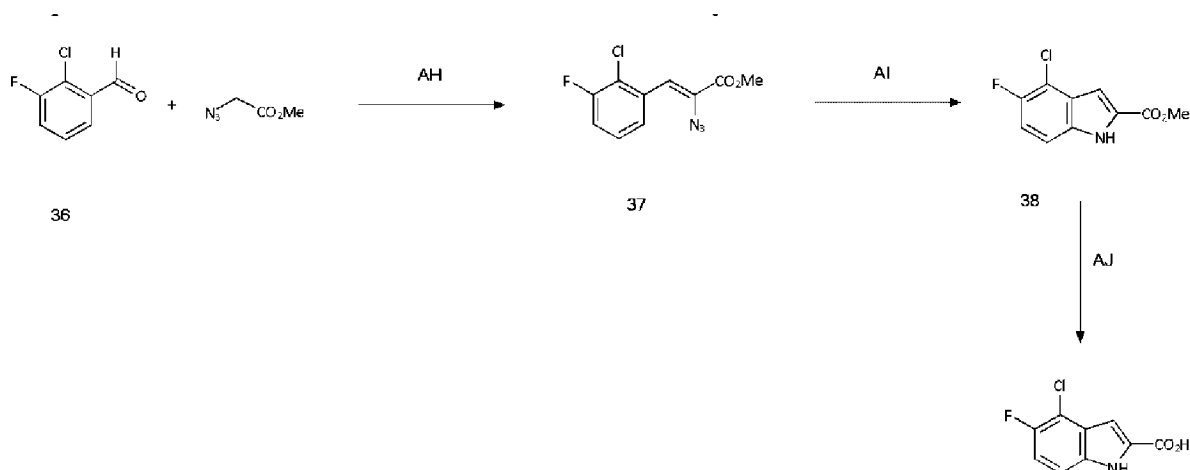


Стадия AF: К дегазированной суспензии соединения 33 (2,00 г, 7,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,754 г, 8,78 ммоль), K_3PO_4 (5,02 г, 23,6 ммоль), трициклогексилфосфина (0,189 г, 0,675 ммоль) и воды (2,0 мл) в толуоле (60,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (0,076 г, 0,340 ммоль). Реакционную 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. Реакцию продолжали до завершения, контролируя по образованию 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% этилацетата 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 $[MH]^-$

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 метилового эфира азидацетата (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.

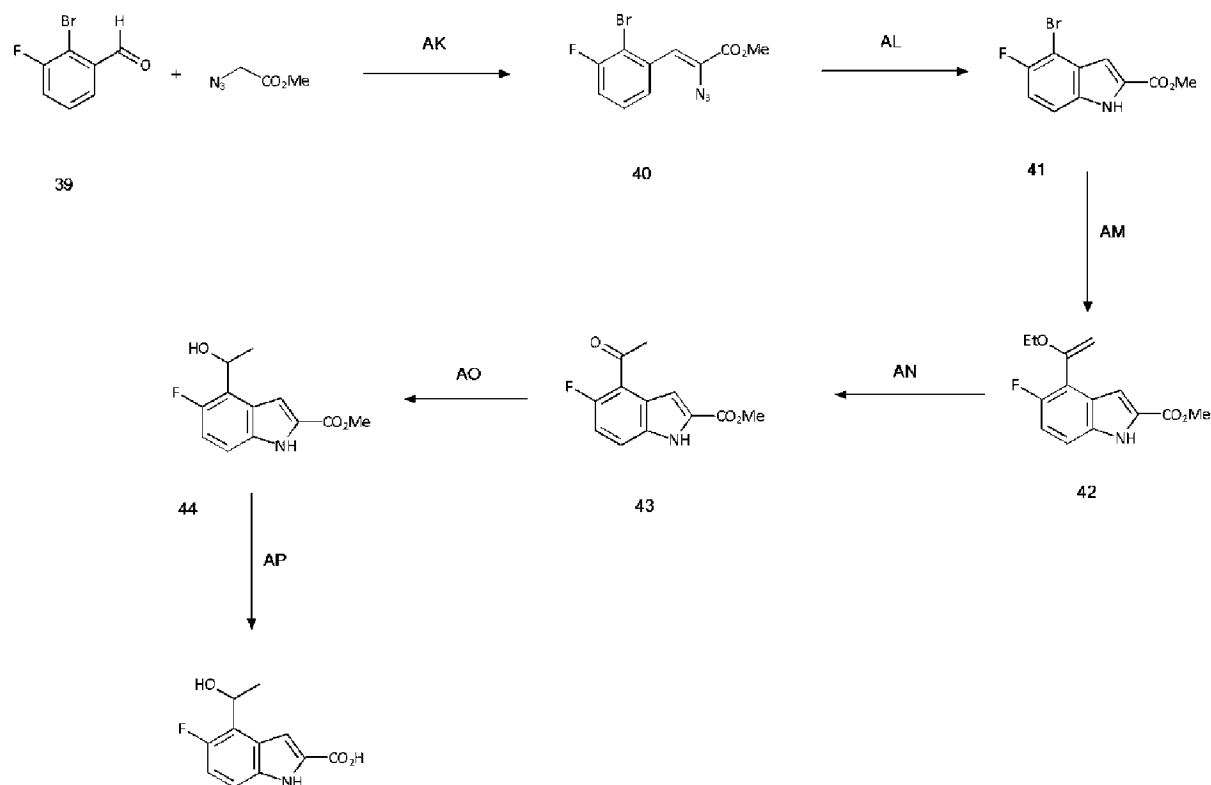
Стадия АІ: Раствор соединения 37 (19,4 г, 76,0 ммоль) в ксилоле (250 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа в атмосфере аргона, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из смеси гексан-этилацетат (50:50), получая 9,00 г (39,5 ммоль, 52%) соединения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

^1H ЯМР (400 МГц, d6-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

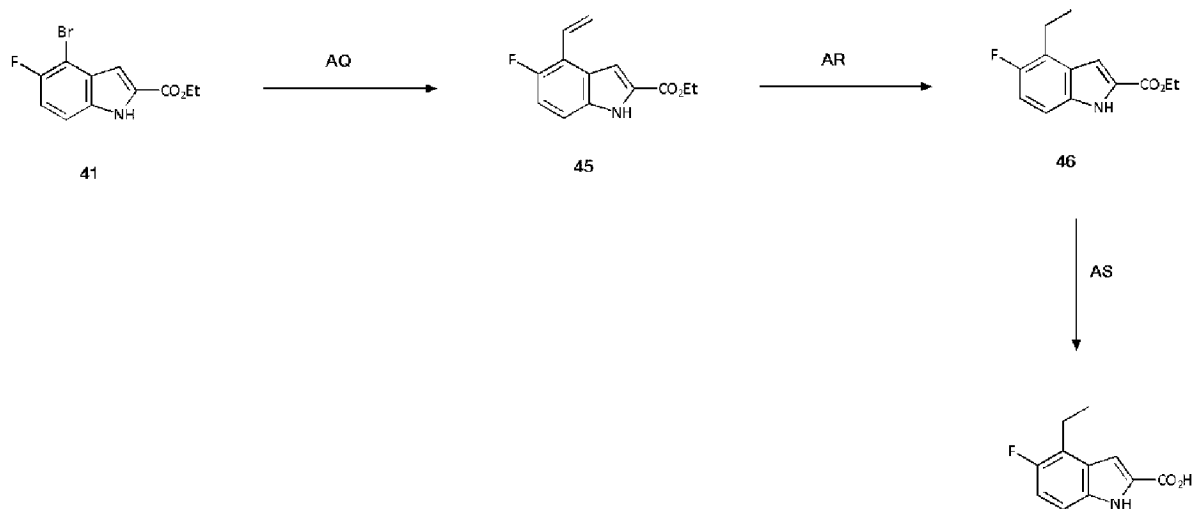
распределяли между этилацетатом и водой. Органический экстракт промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 5% эфиром в изогексане и сушили, получая 1,80 г (7,65 ммоль, 84%) соединения 43 в виде белого твердого вещества.

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 $[\text{M}]^-$

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.

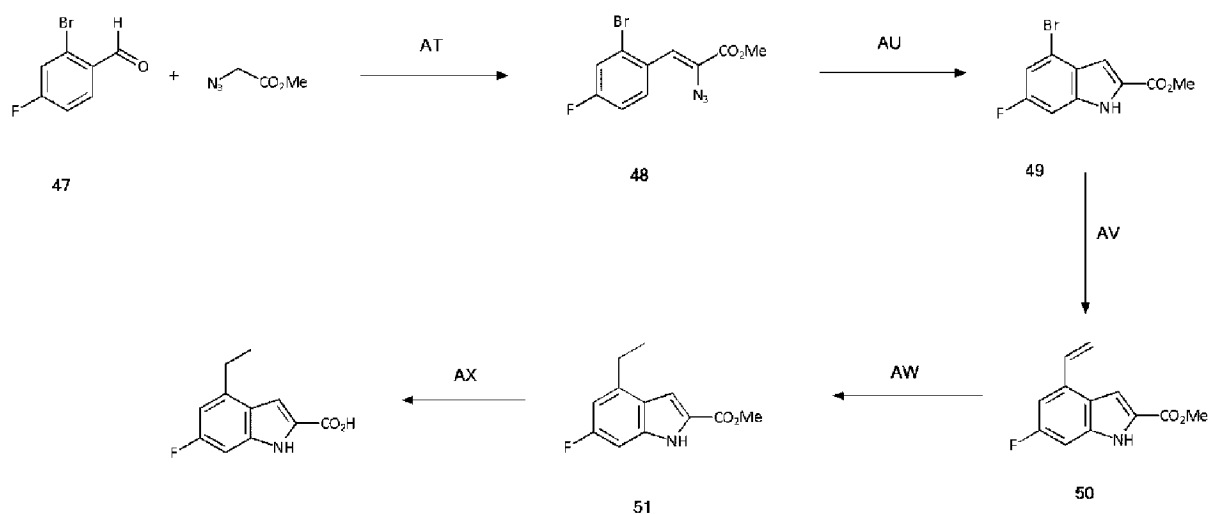
Стадия АR: Смесь соединения 45 (1,50 г, 6,84 ммоль) и Pd/C (0,300 г, 10 мас.%) в метаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в

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.

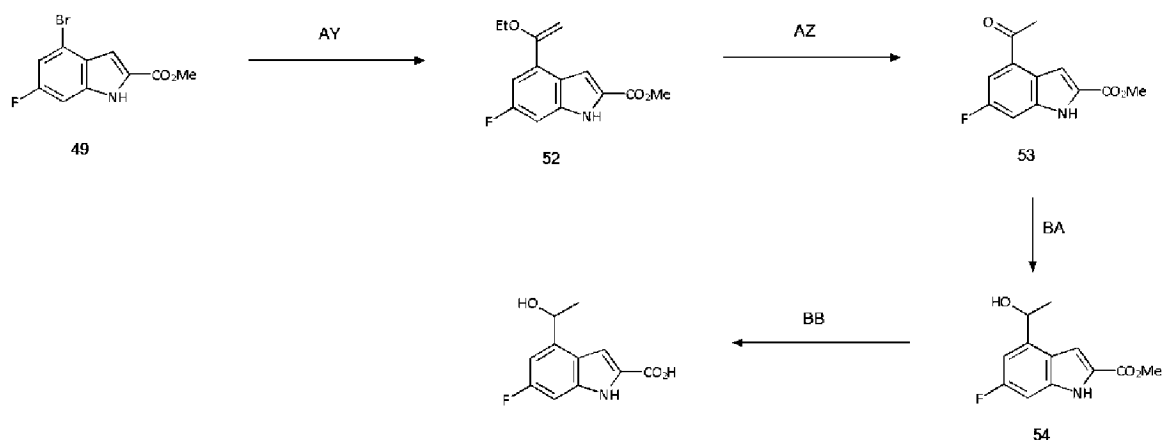
Стадия AV: К нагретому (90°C) раствору соединения 49 (4,00 г, 14,7 ммоль) в безводном DMF в атмосфере азота (10 мл) добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,301 г, 0,757 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Затем смесь охлаждали до комнатной 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 $[M]^-$

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 2M 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% эфиром в изогексане и сушили, получая 1,70 г (7,23 ммоль, 91%) соединения 53 в виде белого твердого вещества.

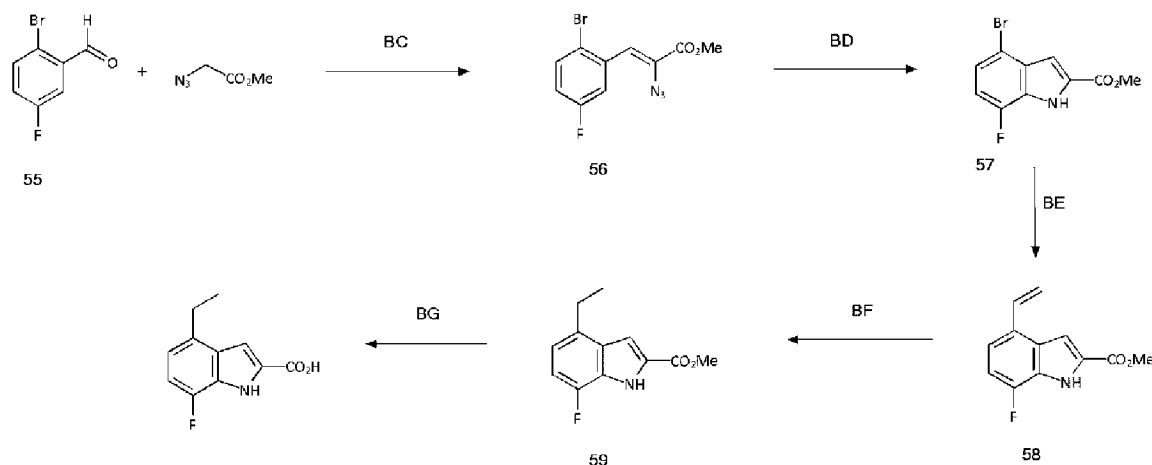
Стадия BA: Суспензию соединения 53 (1,70 г, 7,23 ммоль) и NaBH_4 (2,50 г, 66,1 ммоль) в этаноле (13 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в этилацетате. Раствор 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

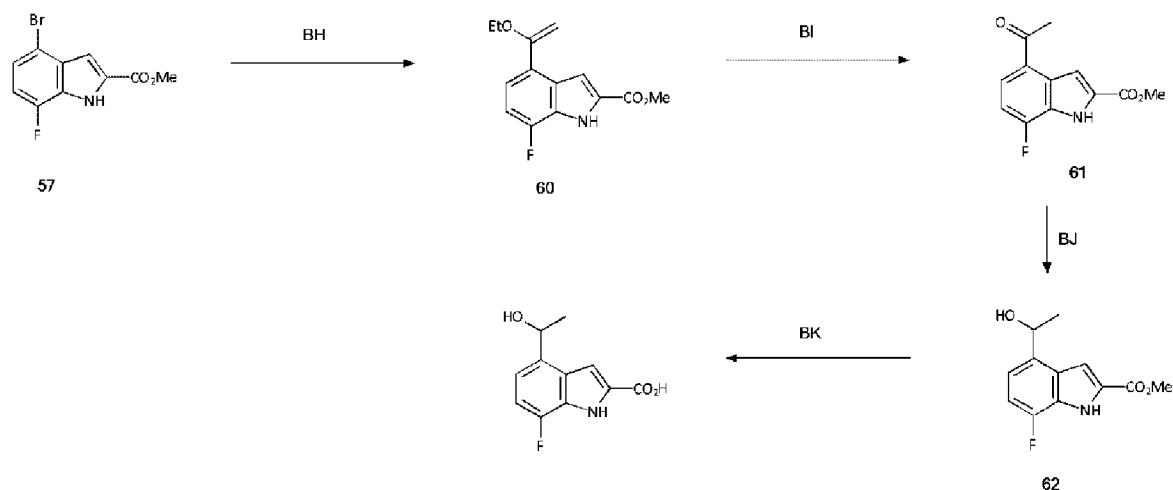
концентрировали, получая 1,80 г (8,21 ммоль, 56%) соединения 58 в виде твердого вещества желтого цвета.

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-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. 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.

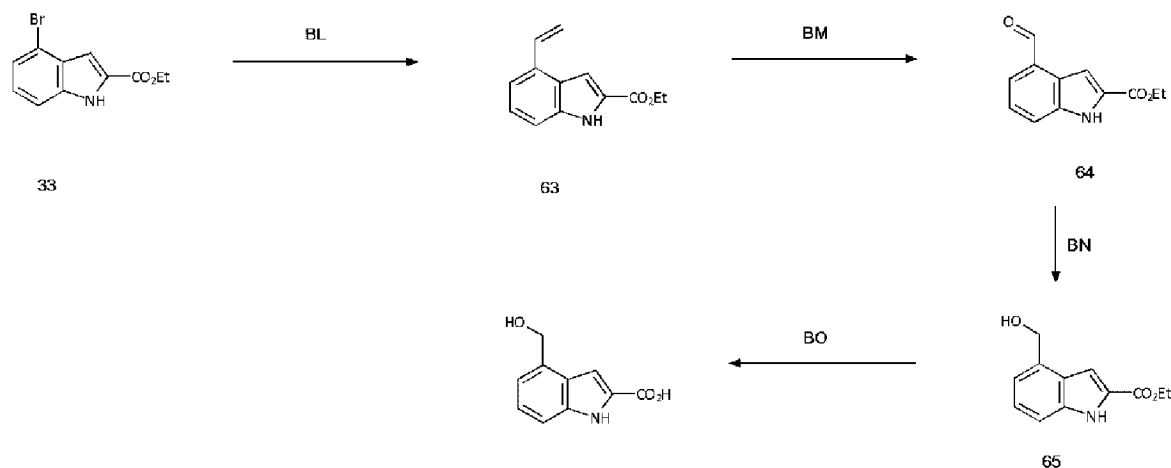
Стадия BI: К раствору соединения 60 (2,40 г, 9,12 ммоль) в 1,4 диоксане (30 мл) добавляли 2М хлористоводородную кислоту (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 минут. Большую часть растворителя выпаривали, а остаток распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические экстракты промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растирали с 5% эфиром 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 соевым 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.

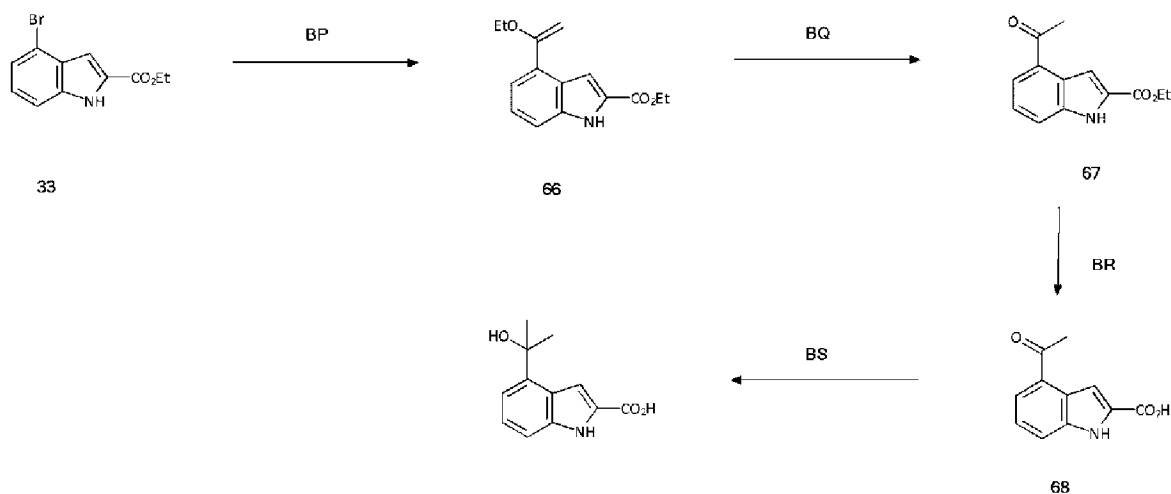
Стадия BM: К смеси соединения 63 (2,50 г, 12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO_4 (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO_4 (13,4 г, 62,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре. Ацетон отгоняли, а оставшийся водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 50 мл) и насыщенным соевым 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 МТВЕ, 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

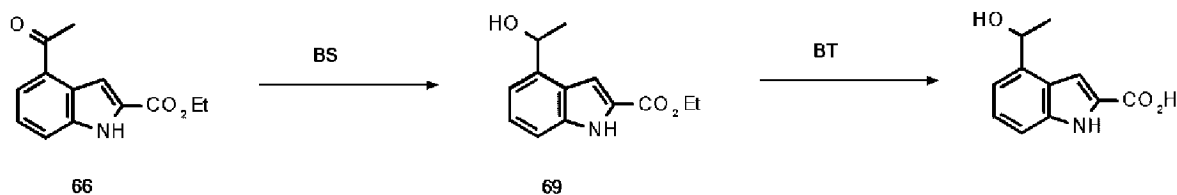
хроматографией на колонке с силикагелем, получая 0,500 г (2,30 ммоль, 58%) соединения 67.

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

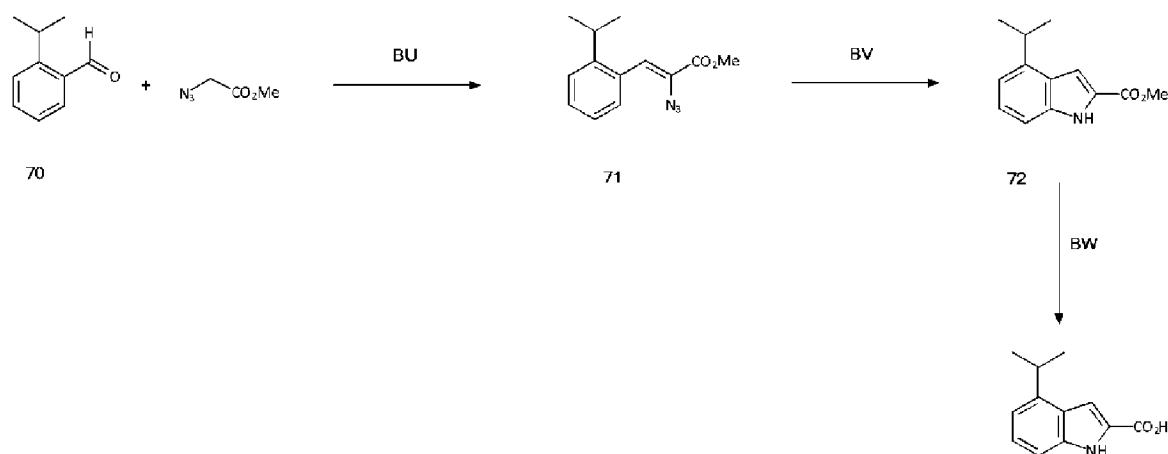


Стадия BS: К охлажденному (0°C) раствору соединения 66 1,00 г, 4,60 ммоль) в смеси THF/метанол (50 мл) добавляли NaBH₄ (0,385 г, 10,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали 2 н. хлористоводородной кислотой (20 мл) и концентрировали. 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



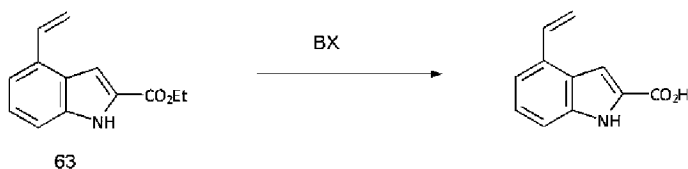
Стадия BU: К раствору метоксида натрия (10,0 г, 185 ммоль) в метаноле (150 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 70 (15,0 г, 101 ммоль) и метилазидоацетата (12,0 г, 104 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем 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 $[\text{M}]^{-}$

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

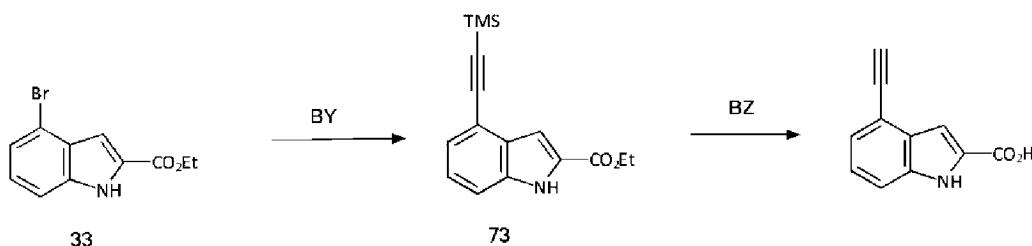


Стадия BX: К раствору соединения 63 (0,900 г, 4,47 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1 н. водный раствор LiOH (8 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли 1 н. водным NaHSO_4 (8 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном

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

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

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

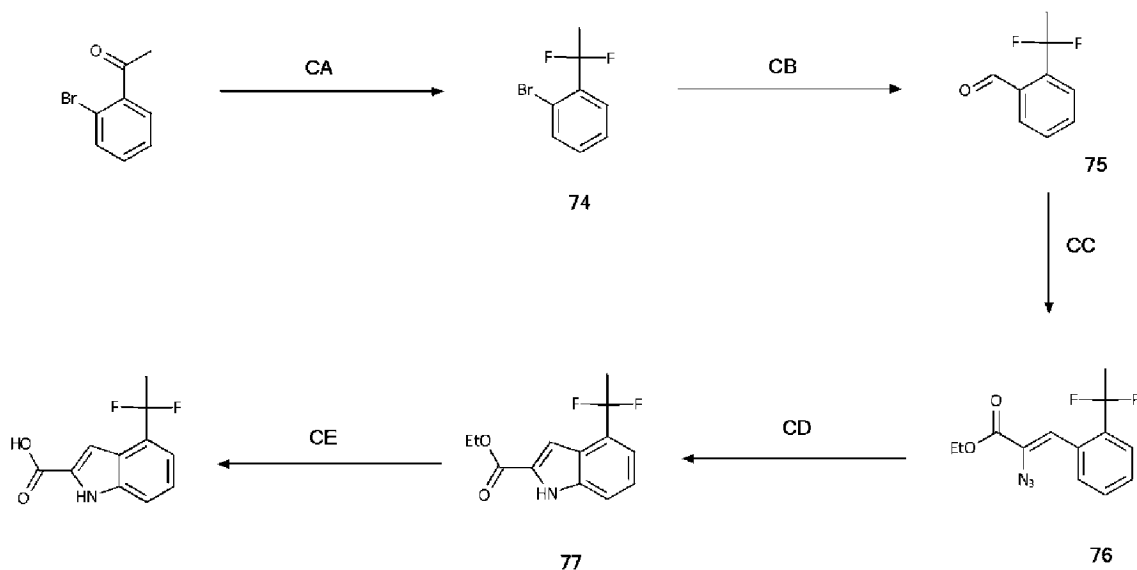


Стадия BY: К раствору соединения 33 (1,00 г, 3,94 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере аргона добавляли TMS-ацетилен (0,68 мл, 4,80 ммоль), CuI (0,076 г, 0,399 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,100 г, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C до тех пор, пока TLC не показала завершение 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-1Н-индол-2-карбоновой кислоты.

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

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



Стадия СА: К смеси 2-бромацетофенона (63,0 г, 317 ммоль), воды (0,5 мл) и дихлорметана (100 мл) добавляли Morph-DAST (121 мл, 992 ммоль). Полученную смесь перемешивали 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 $n\text{-BuLi}$ 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).

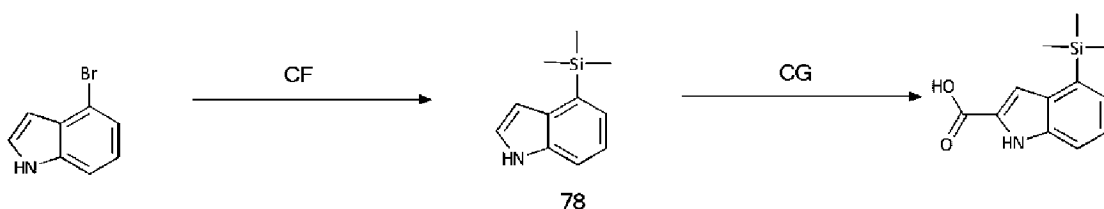
Стадия СС: К охлажденной (-30°C) смеси соединения 75 (12,5 г, 73,5 ммоль), этанола (500 мл) и этилазидоацетата (28,5 г, 221 ммоль) добавляли свежеприготовленный раствор метоксида натрия (полученного путем смешивания по частям Na (5,00 г, 217 ммоль) и метанола (100 мл)) в атмосфере Ar (поддерживая температуру 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 с гексаном/этилацетатом (5:1), собирали фильтрованием и сушили, получая 1,53 г (6,04 ммоль, 17%) соединения 77.

Стадия SE: К раствору соединения 77 (1,53 г, 6,04 ммоль) в смеси THF/вода 9:1 (100 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (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). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 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 $[\text{MH}]^-$

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

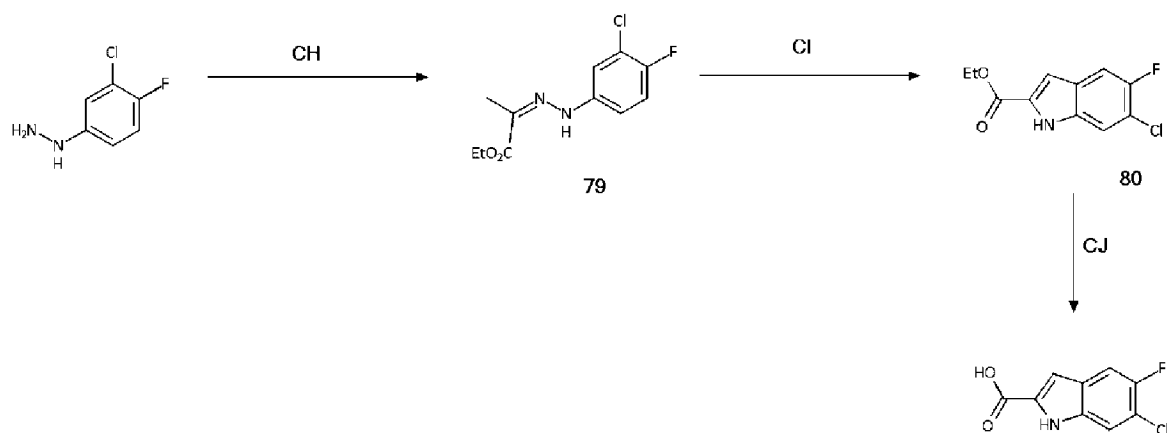


Стадия CF: К охлажденному (-78°C) раствору 4-бром-1H-индола (5,00 г, 25,5 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере Ag добавляли 2,5M раствор n-BuLi в гексане (23 мл, 57,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали 30 минут. Добавляли TMSCl (16 мл, 126 ммоль), и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 час смесь разбавляли MTBE (250 мл), промывали водой (2 x 200 мл) и насыщенным соевым раствором (200 мл), затем сушили над Na_2SO_4 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 Ag добавляли 2,5M раствор n-BuLi в гексане (3,8 мл, 9,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали 20 минут. Затем через смесь барботировали CO_2 (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 1,7M раствор t-BuLi (5,6 мл, 9,50 ммоль). Смесь нагревали до -30°C , затем снова охлаждали до -78°C . Через раствор барботировали CO_2 (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 Na_2SO_4 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 $[\text{MH}]^-$

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



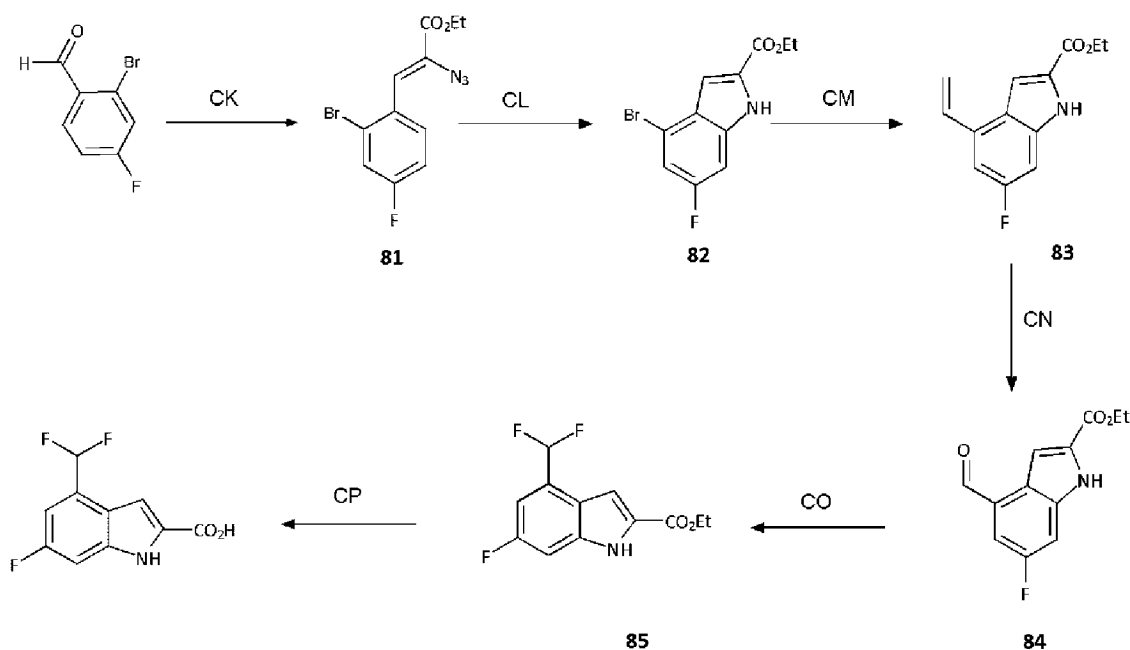
Стадия СН: К раствору (3-хлор-4-фторфенил)гидразина (80,0 г, 498 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли этилпируват (58,0 г, 499 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой (300 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием, а затем сушили, получая 122 г (472 ммоль, 95%) соединения 79.

Стадия СИ: 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 СЈ: 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-(диформетил)-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 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 в течение 10 минут, и твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали водой, получая соединение 81 в виде белого твердого вещества (выход 62%).

Стадия CL: 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 CM: К нагретому (90°C) раствору соединения 82 (14,7 ммоль) в безводном DMF (10 мл) в атмосфере азота добавляли три-н-бутил(винил)олово (3,60 г, 11,4 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (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 Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 83 в виде твердого вещества желтого цвета (выход 60%).

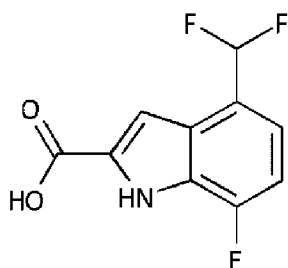
Стадия CN: К смеси соединения 83 (12,4 ммоль), ацетона (200 мл) и воды (40 мл) добавляли OsO_4 (0,100 г, 0,393 ммоль) и NaIO_4 (13,4 г, 62,6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 10 часов при комнатной температуре. Отгоняли ацетон, и водный раствор экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (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 CO: 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 алиquotы не показал 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 CP: 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 МТВЕ, получая 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту (87%).

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

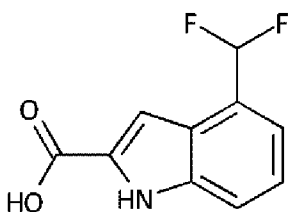
Получение 4-(дифторметил)-7-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты



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 $[M]^-$

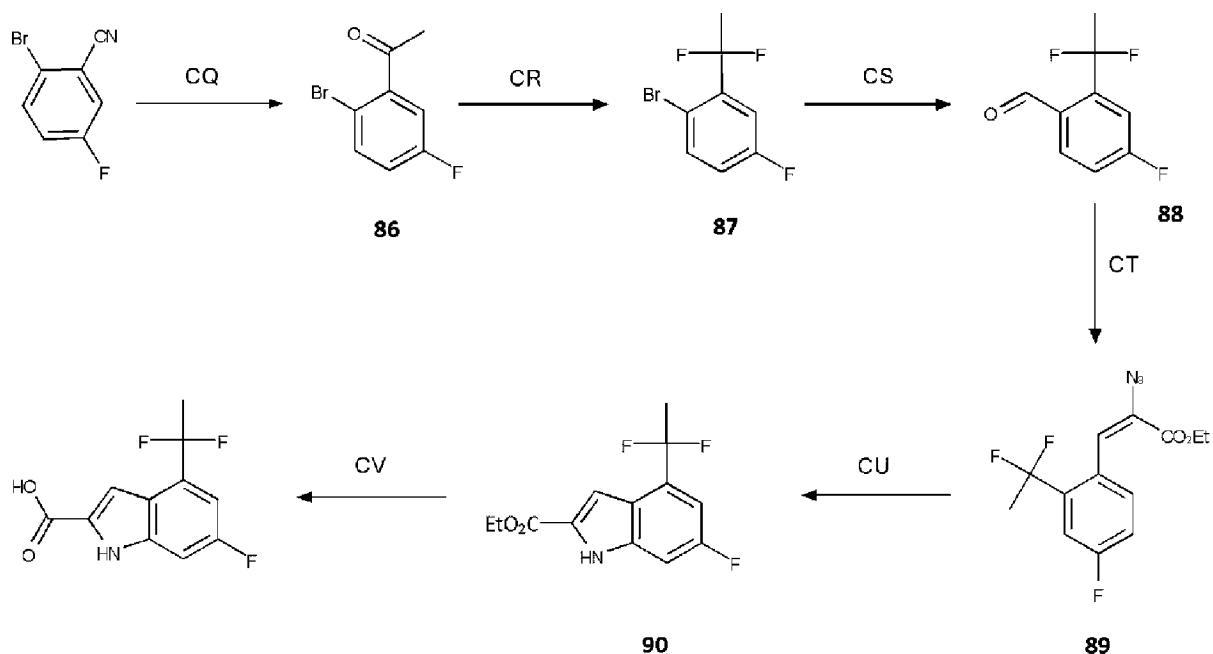
Получение 4-(дифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Получали, как описано для 4-(дифторметил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, исходя из 4-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоты (общий выход 11%).

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

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 сырой 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%).

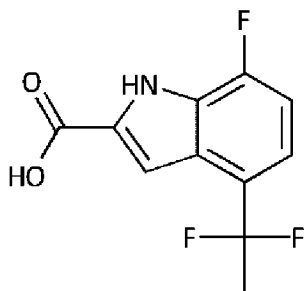
Стадия СТ: К раствору метоксида натрия (50,0 г, 926 ммоль) в метаноле (300 мл) при -10°C добавляли по каплям раствор соединения 88 (222 ммоль) и метилазидоацетата (59,0 г, 457 ммоль) в метаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, поддерживая температуру ниже 5°C , а затем гасили 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 СУ: 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 СВ: 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 NaHSO_4 (8 мл). Полученный остаток экстрагировали этилацетатом. Органический экстракт сушили над MgSO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из МТВА, получая 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (выход 95%).

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

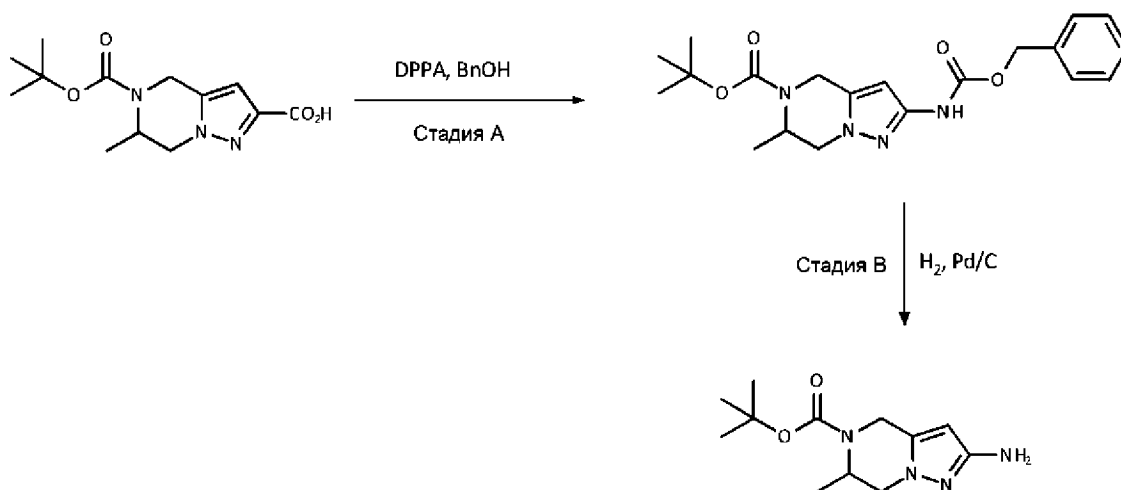
Получение 4-(1,1-дифторэтил)-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



Получали, как описано для 4-(1,1-дифторэтил)-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты, исходя из 2-бром-4-фторацетофенона (общий выход 3,6%).

Rt (Метод G) 1,23 мин, m/z 242 $[M-H]^-$

Получение трет-бутил-2-амино-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-5-карбоксилата



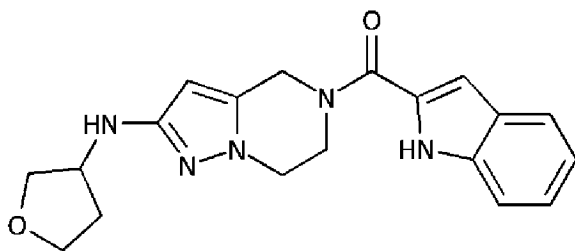
Стадия А: К нагретой (50°C) смеси 5-[(трет-бутоксикарбонил]-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-карбоновой кислоты (3,64 г, 12,9 ммоль), DIPEA (2,01 г, 15,6 ммоль) и бенилового спирта (4,20 г, 38,8 ммоль) в диоксане (30 мл) по каплям добавляли DPPA (3,56 г, 12,9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме, получая при этом неочищенный материал, который растирали с МТВЕ, получая 2,60 г (6,73 ммоль, 52%) трет-бутил-2-[[бензилокси]карбонил]амино-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-5-карбоксилата.

Стадия В: К раствору трет-бутил-2-[[бензилокси]карбонил]амино-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-5-карбоксилата (2,60 г, 6,73 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (358 мг, 10% мас.). Суспензию перемешивали при 45°C в атмосфере водорода. Катализатор удаляли путем фильтрации и раствор упаривали досуха при пониженном давлении, получая 1,68 г (6,66 ммоль, 99%) трет-бутил-2-амино-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-5-карбоксилата в качестве целевого соединения.

Rt (Метод G) 1,07 мин, m/z 253 $[M+H]^+$

Пример 1

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

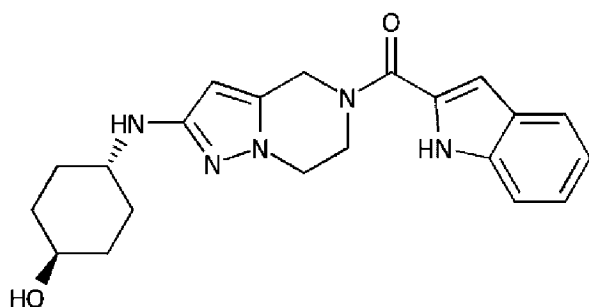


Rt (Метод A) 2,75 мин, m/z 352 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,94 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,40-5,36 (м, 1H), 4,99-4,79 (м, 2H), 4,20-4,13 (м, 2H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,83-3,73 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 1H), 3,48 (дд, $J=8,7, 4,0$ Гц, 1H), 2,14-2,00 (м, 1H), 1,81-1,67 (м, 1H).

Пример 2

(1r,4r)-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

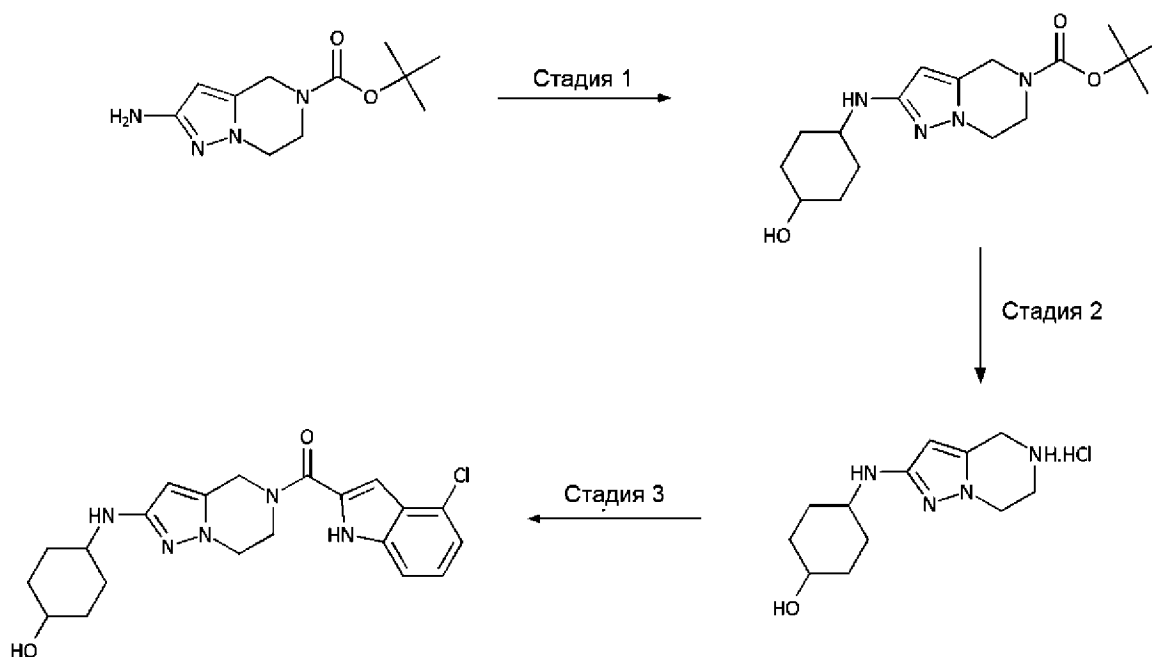


Rt (Метод A) 2,74 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,77-11,58 (м, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,99-4,76 (м, 3H), 4,48 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,19-4,12 (м, 2H), 4,01-3,95 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,13-3,00 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 2H), 1,84-1,72 (м, 2H), 1,25-1,04 (м, 4H).

Пример 3

4-{[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол



Стадия 1

К 4-гидроциклогексан-1-ону (71,9 мг, 0,629 ммоль) добавляли трет-бутил-2-амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилат (100 мг, 0,420 ммоль) и сухой THF (1 мл). Затем добавляли этоксид титана (IV), (0,262 мл, 0,839 ммоль), и смесь нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали и добавляли цианоборгидрид натрия (52,7 мг, 0,839 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение еще одного часа. Реакционную смесь охлаждали и выливали в 2М NH₃ (3 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием, промывали EtOAc (6 мл) и водой (3 мл). Слои разделяли, и водную фракцию экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (4 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, а затем использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2

К охлажденному (0°C) раствору продукта со стадии 1 в THF (3 мл) добавляли 1М HCl (3 мл). Смесь выдерживали 15 минут при комнатной температуре, а затем реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали, а затем концентрировали, получая дигидрохлорид 4-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3

Дигидрохлорид 4-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола (50 мг, 0,162 ммоль) и DABCO (181 мг, 1,617 ммоль) растворяли в безводном N, N-диметилформамиде (3 мл). К раствору 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (31,6 мг, 0,162 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (1 мл) добавляли HATU (73,8 мг, 0,194 ммоль). Смеси перемешивали в течение 10 минут, затем их объединяли и перемешивали в течение 1 часа, а затем концентрировали. Остаток

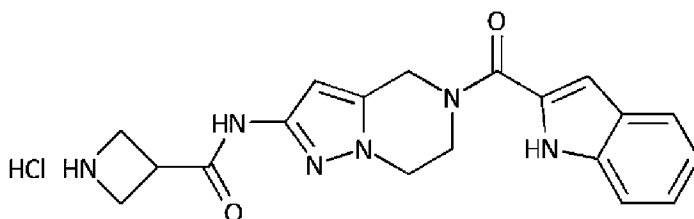
суспендировали в DMSO. Суспензию фильтровали, и фильтрат промывали DMSO, получая ~2 мл раствора. Этот остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, получая 4-{[5-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол в виде белого твердого вещества (31,4 мг, выход 47%).

Rt (Метод А) 2, 93/2,99 мин, m/z 414,1/416,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (с, 2H), 7,42 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,91 (с, 2H), 5,38-5,33 (м, 2H), 5,05-4,78 (м, 6H), 4,51-4,45 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,19-4,12 (м, 4H), 4,01-3,94 (м, 4H), 3,69-3,58 (м, 1H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,84-1,74 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 6H), 1,50-1,37 (м, 2H), 1,14 (кв, J=24,0, 12,2 Гц, 4H).

Пример 4

Гидрохлорид N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]азетидин-3-карбоксамид

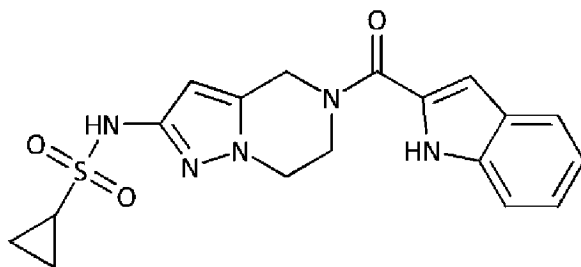


Rt (Метод В) 2,16 мин, m/z 365 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72-11,67 (м, 1H), 10,67 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 7,64 (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=7,5 Гц, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,12-4,91 (м, 2H), 4,27-4,12 (м, 4H), 4,10-3,99 (м, 4H), 3,80-3,69 (м, 1H).

Пример 5

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]циклопропансульфонамид



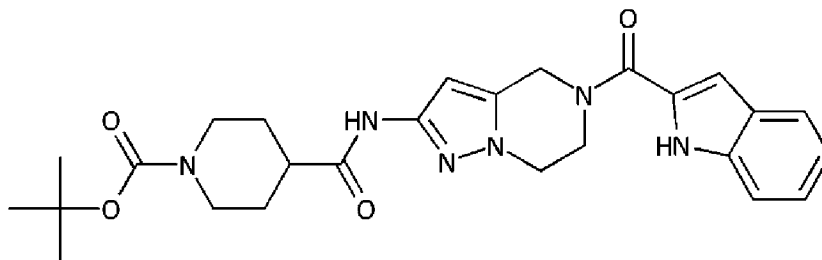
Rt (Метод А) 2,74 мин, m/z 386 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 9,90 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,15-4,76 (м, 2H), 4,29-4,08 (м, 4H), 2,71-2,62 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 4H).

Пример 6

Трет-бутил-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-

ил]карбамоил} пиперидин-1-карбоксилат

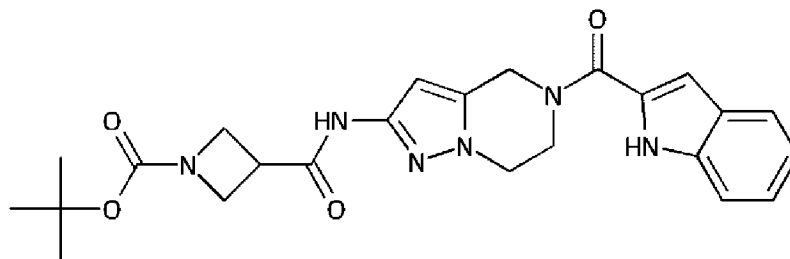


Rt (Метод А) 3,4 мин, m/z 491 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,19-4,85 (м, 2H), 4,30-4,10 (м, 4H), 4,04-3,87 (м, 2H), 2,88-2,61 (м, 2H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,50-1,36 (м, 11H).

Пример 7

Трет-бутил-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]карбамоил}азетидин-1-карбоксилат

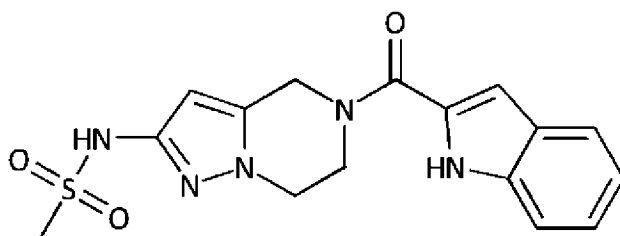


Rt (Метод А) 3,31 мин, m/z 463 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,8$ 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), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,23-4,78 (м, 2H), 4,30-4,07 (м, 4H), 4,04-3,76 (м, 4H), 3,54-3,40 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Пример 8

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

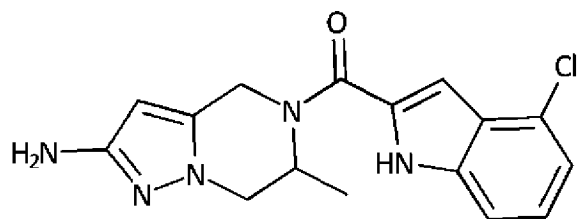


Rt (Метод А) 2,44 мин, m/z 360 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,74-11,64 (м, 1H), 9,90 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,16-4,75 (м, 2H), 4,29-4,10 (м, 4H), 3,02 (с, 3H).

Пример 9

5-(4-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-амин

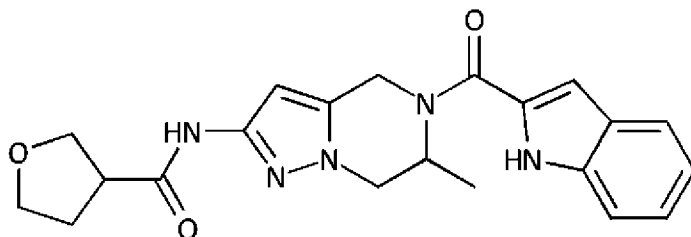


Rt (Метод А) 2,99 мин, m/z 330/332 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26-7,10 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,25-5,07 (м, 2H), 4,75-4,43 (м, 3H), 4,12-3,96 (м, 1H), 3,92-3,76 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 10

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

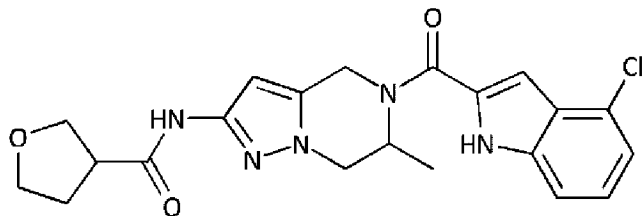


Rt (Метод А) 2,92 мин, m/z 394 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,32 (д, $J=17,4$ Гц, 1H), 5,29-5,20 (м, 1H), 4,79-4,52 (м, 1H), 4,32-4,16 (м, 1H), 3,99 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,90 (тд, $J=8,2$, 4,1 Гц, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,72-3,63 (м, 2H), 3,15 (п, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 11

N-[5-(4-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-6-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил]оксолан-3-карбоксамид



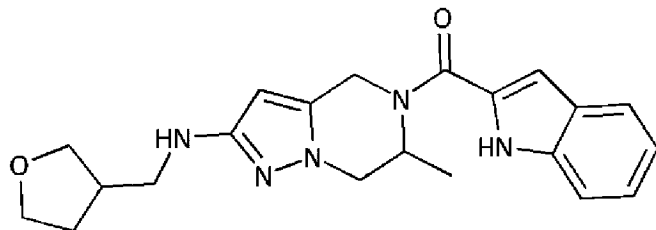
Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 428/430 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,31 (д, $J=17,3$ Гц, 1H), 5,27-5,16 (м, 1H), 4,92-4,48 (м, 1H), 4,36-4,14 (м, 1H), 4,00 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 3,90 (тд,

$J=8,1, 4,0$ Гц, 1H), 3,80-3,72 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 3,15 (п, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,08-1,98 (м, 2H), 1,29-1,21 (м, 3H).

Пример 12

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

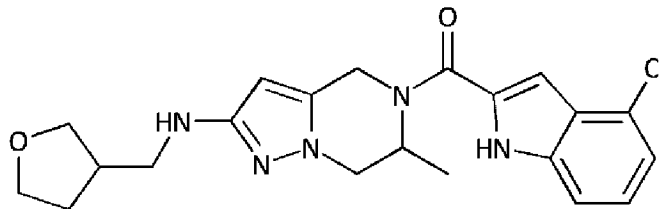


Rt (Метод А) 3,00 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,33 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,26-5,13 (м, 2H), 4,74-4,31 (м, 1H), 4,13-4,01 (м, 1H), 3,86 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,60 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,04-2,89 (м, 2H), 2,48-2,38 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 13

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

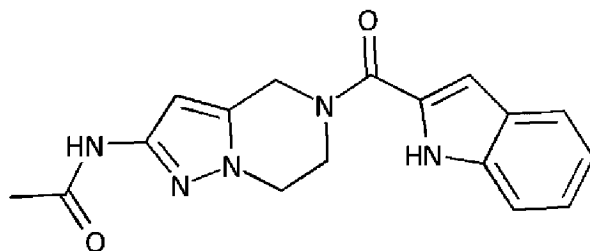


Rt (Метод А) 3,22 мин, m/z 414/416 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,04 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 5,34 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,25-5,10 (м, 2H), 4,16-3,99 (м, 1H), 3,87 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 3,60 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,04-2,89 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 1,99-1,87 (м, 1H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,27 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Пример 14

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

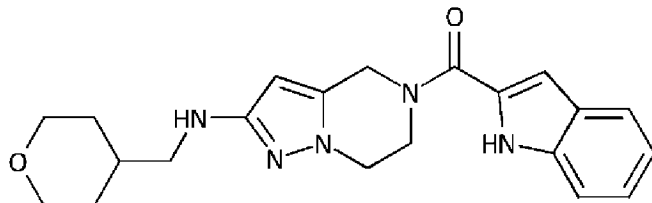


Rt (Метод А) 2,72 мин, m/z 324 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,31-4,64 (м, 2H), 4,33-4,03 (м, 4H), 1,98 (с, 3H).

Пример 15

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

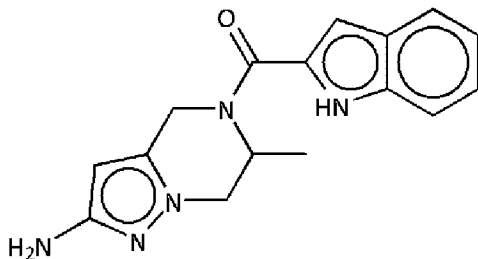


Rt (Метод А) 2,98 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,78-11,57 (м, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,30-7,16 (м, 1H), 7,11-7,02 (м, 1H), 6,98-6,91 (м, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,24 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,15-4,59 (м, 2H), 4,26-4,09 (м, 2H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,88-3,76 (м, 2H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,88 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,81-1,67 (м, 1H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,14 (кв.д, $J=12,0$, 4,4 Гц, 2H).

Пример 16

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

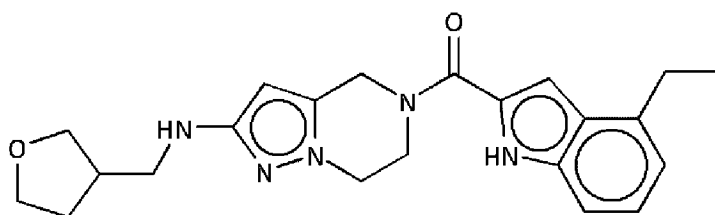


Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 296 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,30-7,15 (м, 1H), 7,15-7,00 (м, 1H), 7,00-6,89 (м, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,28-5,11 (м, 2H), 4,61 (с, 3H), 4,05 (дд, $J=12,5$, 4,4 Гц, 1H), 3,82 (дд, $J=12,5$, 1,4 Гц, 1H), 1,26 (д, $J=6,9$ Гц, 3H).

Пример 17

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

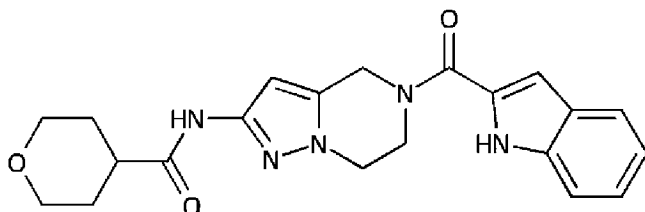


Rt (Метод А) 3,16 мин, m/z 394 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,62 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,88 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,42-5,28 (м, 2H), 5,10-4,70 (м, 2H), 4,25-4,10 (м, 2H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,64-3,55 (м, 1H), 3,42 (дд, $J=8,4, 5,5$ Гц, 1H), 3,03-2,85 (м, 4H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 18

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

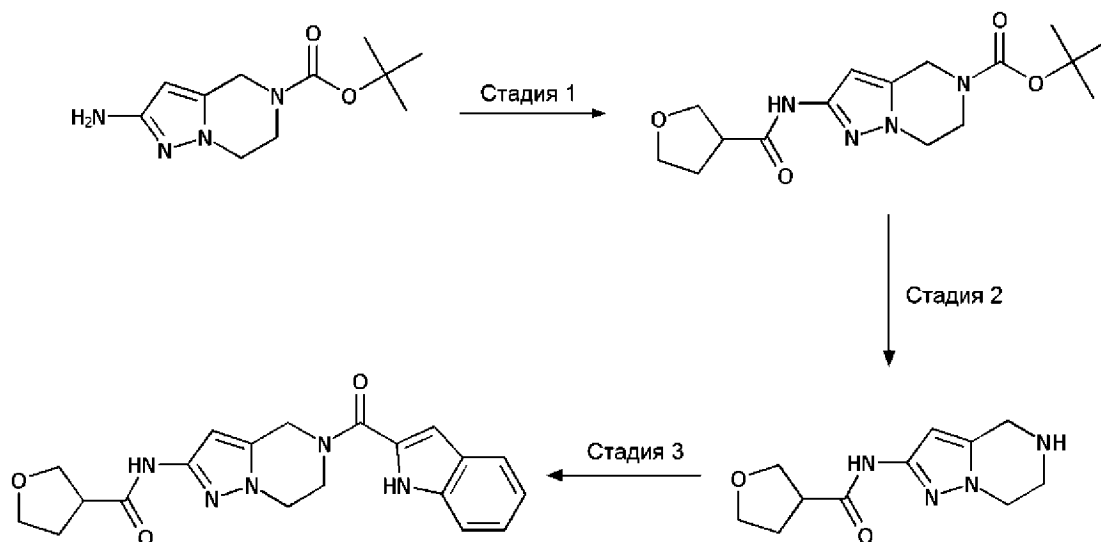


Rt (Метод А) 2,84 мин, m/z 392 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,23-4,78 (м, 2H), 4,27-4,09 (м, 4H), 3,92-3,83 (м, 2H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,65-2,54 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 4H).

Пример 19

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



Стадия 1

К охлажденному ($0^\circ C$) раствору трет-бутил-2-амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилата (500 мг, 2,098 ммоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли DMAP (25,6 мг, 0,210 ммоль) и TEA (0,379 мл, 2,73 ммоль). Затем добавляли раствор оксолан-3-карбонилхлорида (296 мг, 2,203 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Через 1 час реакцию гасили добавлением нас. водн. $NaHCO_3$. Слои разделяли, и водный слой

экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на колонке (24 г оксида кремния, 50%-100% EtOAc в гептане), получая трет-бутил-2-(оксолан-3-амидо)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат в виде белого твердого вещества (672 мг, выход 87%).

Стадия 2

К трет-бутил-2-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4Н)-карбоксилату (180 мг, 0,535 ммоль) добавляли 4М HCl в диоксане (3 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и дважды отгоняли DCM, а затем использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3

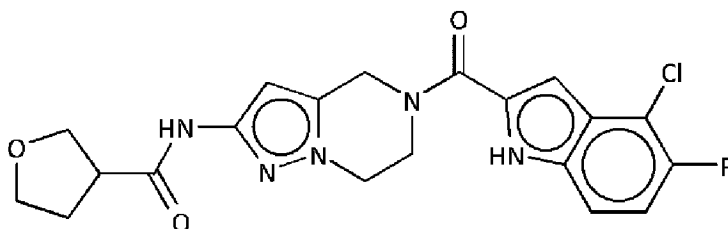
К раствору 4-хлор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (17,44 мг, 0,089 ммоль) в сухом N, N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли HATU (44,1 мг, 0,116 ммоль). В отдельном сосуде суспендировали гидрохлорид N-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида (24,32 мг, 0,089 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (0,5 мл), и добавляли TEA (0,062 мл, 0,446 ммоль). Через 5 минут реакционные смеси объединяли и перемешивали в течение ночи. Затем добавлял несколько капель воды, и полученную смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии, получая N-[5-(4-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]оксолан-3-карбоксаимид в виде белого порошка (25 мг, выход 67%).

Rt (Метод А) 3,01 мин, m/z 414/416 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,07 (с, 1Н), 10,51 (с, 1Н), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,21 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,16 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 6,44 (с, 1Н), 5,36-4,70 (м, 2Н), 4,34-4,07 (м, 4Н), 3,89 (т, $J=8,2$ Гц, 1Н), 3,80-3,71 (м, 1Н), 3,71-3,62 (м, 2Н), 3,14 (п, $J=7,7$ Гц, 1Н), 2,07-1,98 (м, 2Н)

Пример 20

N-[5-(4-хлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]оксолан-3-карбоксаимид



К раствору 4-хлор-5-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (19,05 мг, 0,089 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли HATU (44,1 мг, 0,116 ммоль). В отдельном сосуде суспендировали гидрохлорид N-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (24,32 мг, 0,089 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (0,5 мл), и добавляли TEA (0,062 мл, 0,446 ммоль).

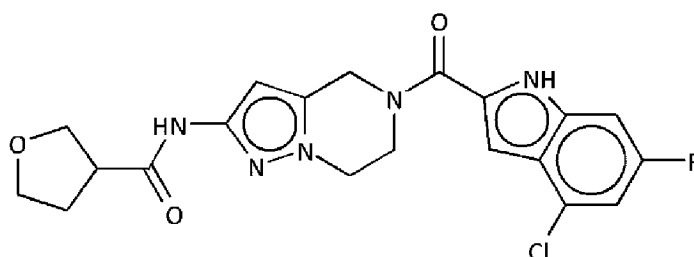
Через 5 минут реакционные смеси объединяли и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли несколько капель воды, смесь фильтровали и очищали с помощью хроматографии, получая N-[5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]оксолан-3-карбоксамид в виде белого порошка (21 мг, выход 54%).

Rt (Метод А) 3,05 мин, m/z 432/434 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,16 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,43 (дд, J=8,9, 4,0 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,33-4,73 (м, 2H), 4,27-4,09 (м, 4H), 3,89 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,80-3,71 (м, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,14 (п, J=7,7 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H).

Пример 21

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

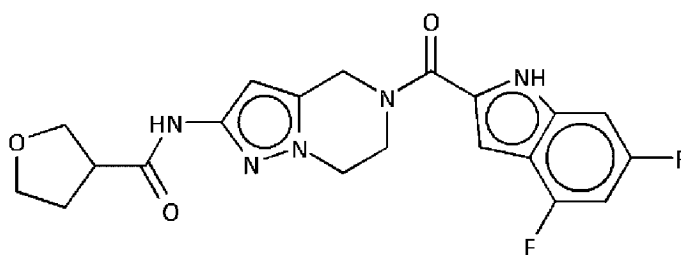


Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 432/434 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,15 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,27-7,10 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,34-4,67 (м, 2H), 4,37-4,01 (м, 4H), 3,89 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,75 (кв, J=7,3 Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,14 (п, J=7,7 Гц, 1H), 2,06-1,97 (м, 2H).

Пример 22

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

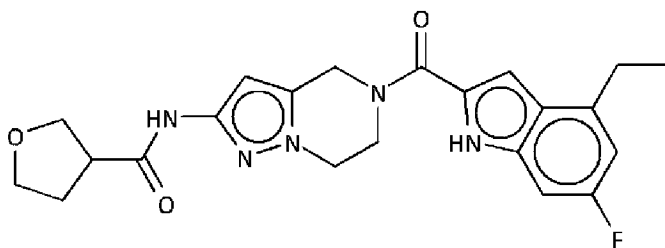


Rt (Метод А) 2,9 мин, m/z 416 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,10-7,02 (м, 2H), 6,92 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,29-4,73 (м, 2H), 4,36-4,09 (м, 4H), 3,89 (т, J=8,2 Гц, 1H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,14 (п, J=7,7 Гц, 1H), 2,07-1,97 (м, 2H).

Пример 23

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

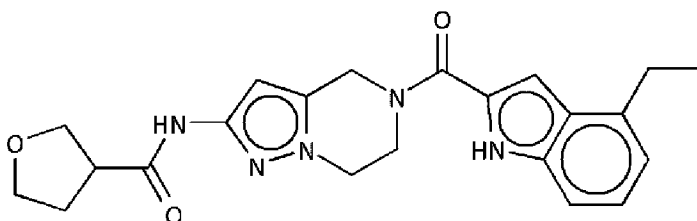


Rt (Метод А) 3,15 мин, m/z 426 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,97 (дд, $J=9,8$, 2,2 Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=10,8$, 2,3 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,26-4,73 (м, 2H), 4,32-4,05 (м, 4H), 3,89 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,75 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,14 (п, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,91 (кв, $J=7,5$ Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 24

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

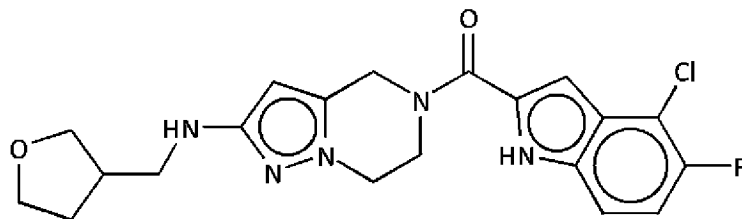


Rt (Метод А) 3,08 мин, m/z 408 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,88 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,24-4,71 (м, 2H), 4,27-4,11 (м, 4H), 3,89 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,75 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,14 (п, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,91 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,07-1,97 (м, 2H), 1,29 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 25

3-ил)метил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин

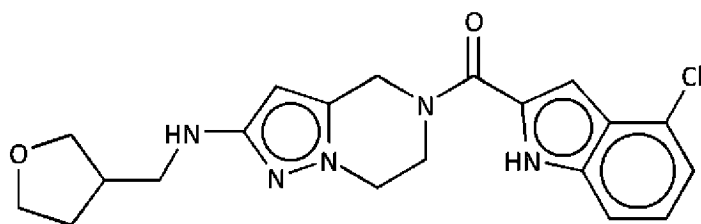


Rt (Метод А) 3,13 мин, m/z 418/420 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,15 (с, 1H), 7,42 (дд, $J=8,8$, 4,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=10,0$, 8,9 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,47-5,28 (м, 2H), 4,98-4,82 (м, 2H), 4,29-4,07 (м, 2H), 4,06-3,92 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,4$, 5,5 Гц, 1H), 3,03-2,89 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H).

Пример 26

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

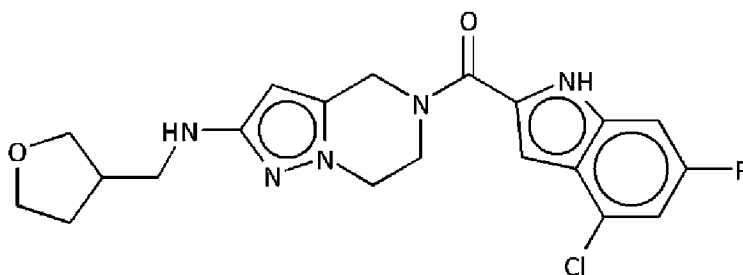


Rt (Метод А) 3,1 мин, m/z 400/402 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,06 (с, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,42-5,30 (м, 2H), 5,14-4,60 (м, 2H), 4,29-4,08 (м, 2H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,76-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,03-2,88 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H).

Пример 27

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

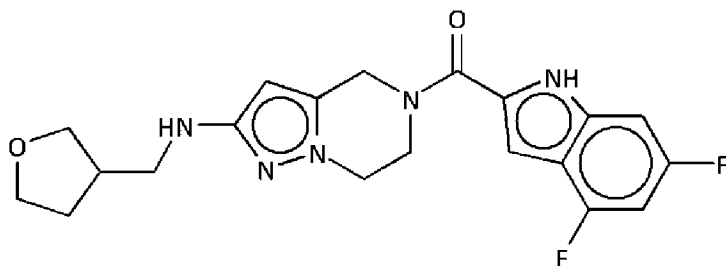


Rt (Метод А) 3,19 мин, m/z 418/420 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,14 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,34 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,04-4,76 (м, 2H), 4,21-4,10 (м, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,03-2,89 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H).

Пример 28

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



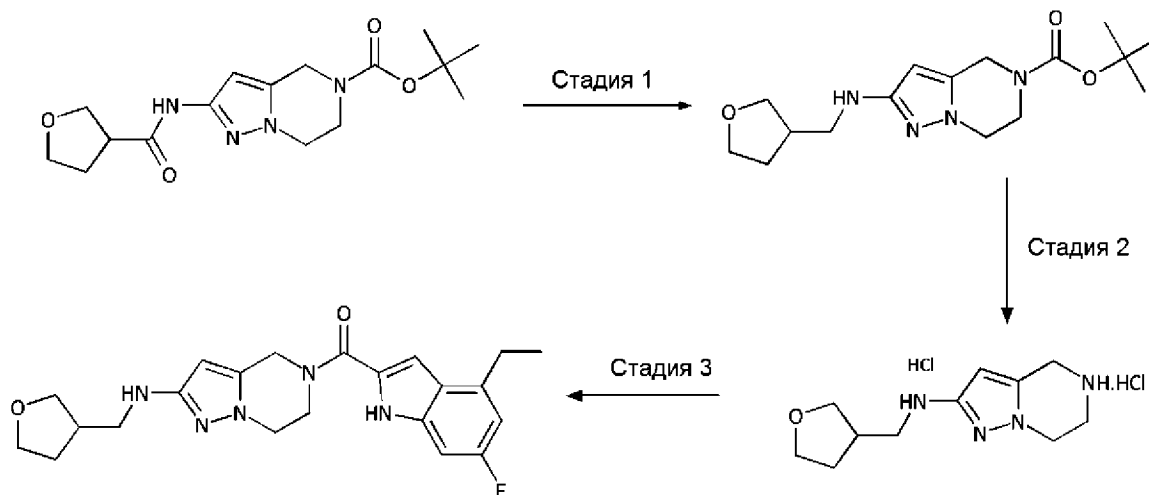
Rt (Метод А) 3,06 мин, m/z 402 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,09 (с, 1H), 7,08-7,00 (м, 2H), 6,92 (тд, J=10,4, 2,1 Гц, 1H), 5,44-5,25 (м, 2H), 5,17-4,57 (м, 2H), 4,28-4,07 (м, 2H), 4,06-3,91 (м, 2H), 3,75-3,65

(м, 2H), 3,60 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 3,42 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 1H), 3,03-2,88 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,60-1,48 (м, 1H).

Пример 29

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



Стадия 1

К раствору трет-бутил-2-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилата (345 мг, 1,026 ммоль) в безводном THF (7 мл) добавляли комплекс боран-THF (1M раствор в THF, 5,13 мл, 5,13 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 48 часов. Смесь охлаждали до 0°C, и добавляли 1M водный раствор HCl (3 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, а затем повторно охлаждали до 0°C. Добавляли нас. водн. раствор NaHCO₃ до pH 8. Добавляли EtOAc и разделяли слои. Водную фракцию экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), концентрировали при пониженном давлении и очищали флэш-хроматографией (диоксид кремния, 12 г 0-10% MeOH:DCM), получая трет-бутил-2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилат (279 мг, 0,822 ммоль, выход 80%).

Стадия 2

К трет-бутил-2-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилату (279 мг, 0,865 ммоль) добавляли HCl (4M в диоксане, 3 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали при пониженном давлении и использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 3

К раствору 4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (25,5 мг, 0,123 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли HATU (60,9 мг, 0,160 ммоль). В отдельном сосуде к суспензии дигидрохлорида N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-амин (36,4 мг, 0,123 ммоль) в безводном N, N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли TEA (0,086 мл, 0,617 ммоль). Через 5 минут обе

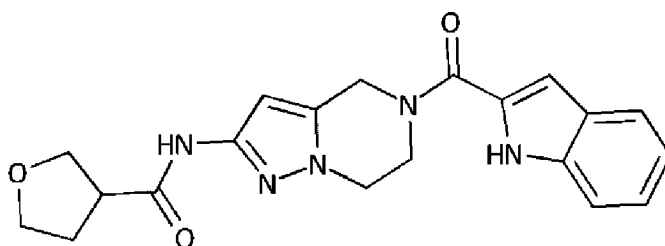
реакционные смеси объединяли и перемешивали в течение 48 часов. Затем добавляли несколько капель воды, раствор фильтровали и очищали с помощью хроматографии, получая 5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(оксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-амин в виде белого твердого вещества (18 мг, выход 35%).

Rt (Метод А) 3,23 мин, m/z 412 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,71 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,97 (дд, $J=9,8, 2,3$ Гц, 1H), 6,77 (дд, $J=10,8, 2,3$ Гц, 1H), 5,44-5,29 (м, 2H), 5,09-4,70 (м, 2H), 4,28-4,07 (м, 2H), 4,04-3,91 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,5, 5,5$ Гц, 1H), 3,03-2,86 (м, 4H), 2,48-2,40 (м, 1H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 30

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

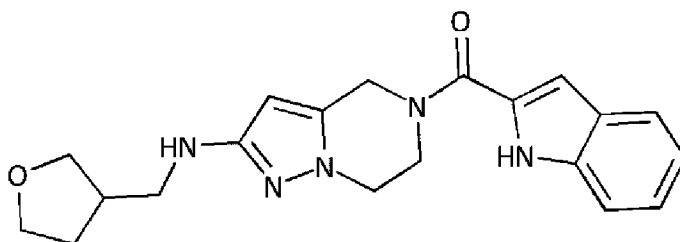


Rt (Метод А) 2,8 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,18-4,78 (м, 2H), 4,30-4,07 (м, 4H), 3,89 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,75 (кв, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,71-3,62 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,09-1,97 (м, 2H).

Пример 31

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



Стадия 1: К раствору трет-бутил-2-(тетрагидрофуран-3-карбоксамидо)-6,7-дигидропиразоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (0,085 г, 0,253 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор $LiAlH_4$ (2,4 М раствор в THF). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем гасили осторожным добавлением воды. Продукт экстрагировали DCM, объединенные органические экстракты сушили, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: К раствору продукта, полученного на стадии 1, в DCM (1 мл) добавляли TFA. Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем концентрировали под вакуумом.

Избыток TFA удаляли совместным выпариванием с дополнительным DCM (дважды). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

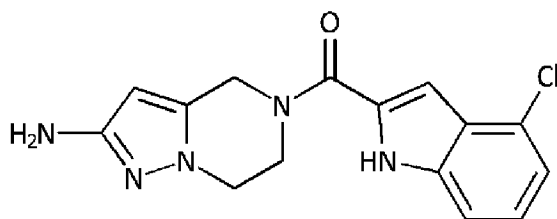
Стадия 3: К раствору индол-2-карбоновой кислоты (0,0203 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (1,0 мл) добавляли HATU (0,0575 г, 0,151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, а затем добавляли раствор продукта со стадии 2 (N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин-бис(2,2,2-трифторацетат), 56,7 мг, 0,126 ммоль) и триэтиламин (0,088 мл, 0,630 ммоль) в безводном DMF (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли несколько капель воды, и полученный раствор очищали непосредственно обращенно-фазовой HPLC, получая целевой продукт (0,0210 г, выход 52%).

Rt (Метод А) 2,89 мин, m/z 366 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,33 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 5,00-4,77 (м, 2H), 4,24-4,09 (м, 2H), 4,06-3,93 (м, 2H), 3,75-3,65 (м, 2H), 3,60 (кв, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,42 (дд, $J=8,4, 5,5$ Гц, 1H), 3,03-2,89 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 1H).

Пример 32

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



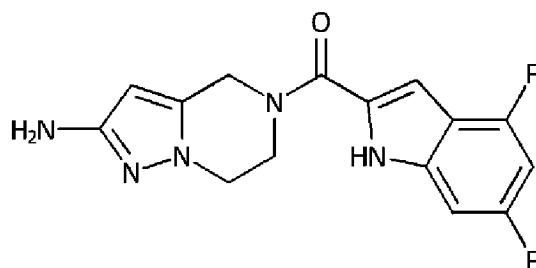
К раствору 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0246 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,65 мл) добавляли HATU (0,0575 г, 0,151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли раствор 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин (0,0266 г, 0,126 ммоль) и триэтиламин (0,088 мл, 0,630 ммоль) в безводном DMF (0,650 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли несколько капель воды, и полученный раствор очищали непосредственно с помощью HPLC с обращенной фазой, получая целевой продукт (0,0210 г, выход 52%).

Rt (Метод А) 2,88 мин, m/z 316/318 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,06 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,08-4,69 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,24-4,08 (м, 2H), 4,04-3,88 (м, 2H).

Пример 33

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



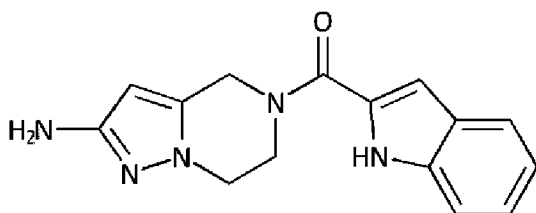
К раствору 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,0248 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,65 мл) добавляли HATU (0,0575 г, 0,151 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, а затем добавляли раствор 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин (0,0266 г, 0,126 ммоль) и триэтиламин (0,088 мл, 0,630 ммоль) в безводном DMF (0,650 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли несколько капель воды, и полученный раствор очищали непосредственно обращенно-фазовой HPLC, получая целевой продукт (0,0217 г, выход 54%).

Rt (Метод А) 2,84 мин, m/z 318 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,10 (с, 1H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,92 (тд, $J=10,4$, 2,1 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 5,05-4,75 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,18-4,10 (м, 2H), 4,02-3,90 (м, 2H).

Пример 34

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



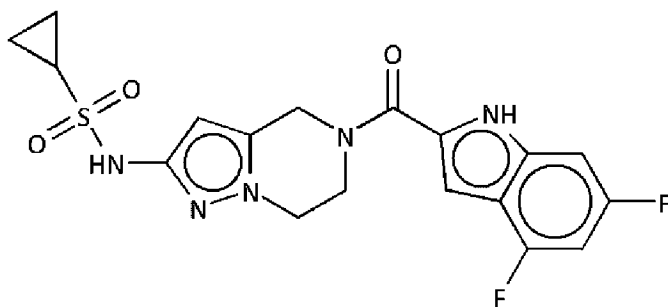
К раствору индол-2-карбоновой кислоты (0,020 г, 0,126 ммоль) в безводном DMF (0,65 мл) добавляли HATU (0,057 г, 0,151 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли раствор дигидрохлорида 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин (0,026 г, 0,126 ммоль) и триэтиламина (0,088 мл, 0,63 ммоль) в безводном DMF (0,650 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, и добавляли воду до тех пор, пока суспензия не превращалась в раствор. Смесь очищали непосредственно обращенно-фазовой HPLC, получая целевой продукт (0,025 г, выход 70%).

Rt (Метод А) 2,64 мин, m/z 282 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 5,08-4,70 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,24-4,09 (м, 2H), 4,04-3,90 (м, 2H).

Пример 35

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

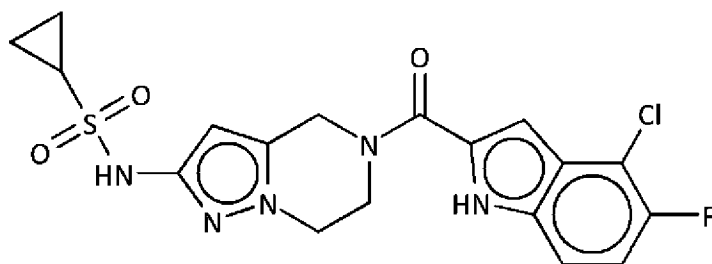


Rt (Метод А) 2,78 мин, m/z 422 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,11 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 7,08-7,02 (м, 2H), 6,97-6,89 (м, 1H), 5,97 (с, 1H), 5,21-4,69 (м, 2H), 4,31-3,93 (м, 4H), 2,71-2,60 (м, 1H), 1,00-0,89 (м, 4H).

Пример 36

N-[5-(4-хлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]циклопропансульфонамид

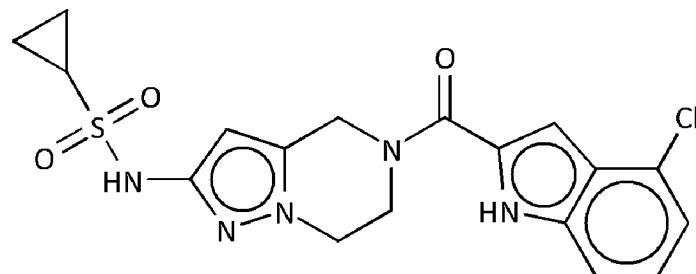


Rt (Метод А) 2,87 мин, m/z 438/440 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,15 (с, 1H), 10,63-9,19 (м, 1H), 7,43 (дд, $J=9,1, 3,9$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,16-4,83 (м, 2 H), 4,24-4,12 (м, 4H), 2,71-2,61 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 4H).

Пример 37

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

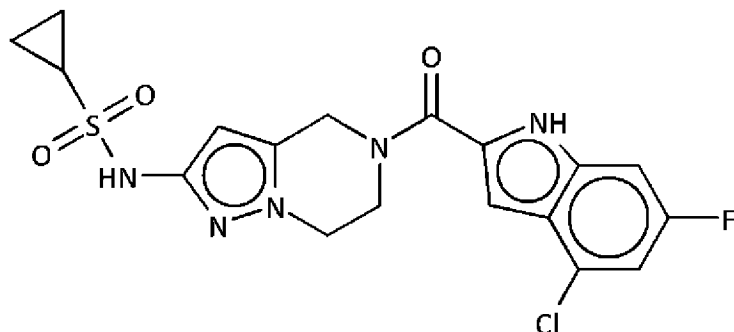


Rt (Метод А) 2,82 мин, m/z 420/422 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,07 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,23-4,79 (м, 2H), 4,25-4,12 (м, 4H), 2,74-2,62 (м, 1H), 0,99-0,91 (м, 4H).

Пример 38

N-[5-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]циклопропансульфонамид

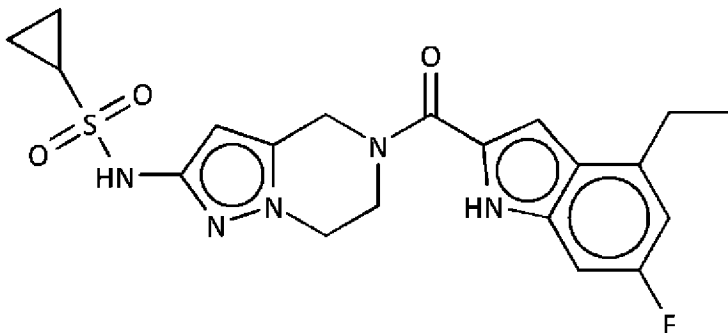


Rt (Метод А) 2,93 мин, m/z 438/440 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,41-11,91 (м, 1H), 10,12-9,60 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,15-4,83 (м, 2H), 4,25-4,12 (м, 4H), 2,71-2,62 (м, 1H), 0,99-0,90 (м, 4H).

Пример 39

N-[5-(4-этил-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]циклопропансульфонамид

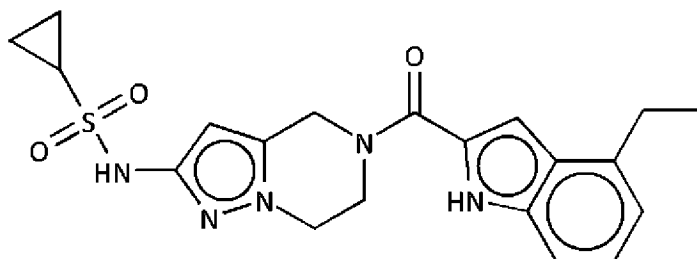


Rt (Метод А) 2,99 мин, m/z 432 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,72 (с, 1H), 9,93 (с, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,98 (дд, J=9,6, 1,9 Гц, 1H), 6,78 (дд, J=10,8, 2,2 Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,12-4,87 (м, 2H), 4,26-4,12 (м, 4H), 2,91 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 2,70-2,62 (м, 1H), 1,29 (т, J=7,5 Гц, 3H), 0,99-0,91 (м, 4H).

Пример 40

N-[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]циклопропансульфонамид

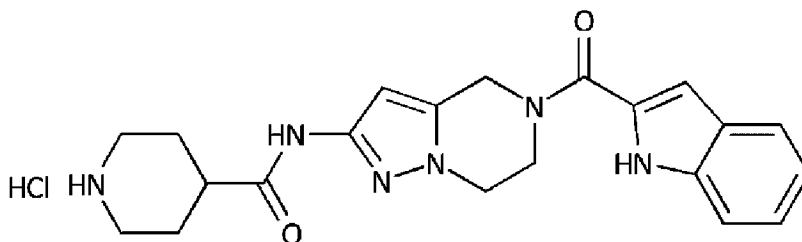


Rt (Метод А) 2,91 мин, m/z 414 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,64 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,13 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,89 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 5,09-4,90 (м, 2H), 4,26-4,13 (м, 4H), 2,91 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,72-2,62 (м, 1H), 1,29 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,99-0,91 (м, 4H).

Пример 41

Гидрохлорид N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамида

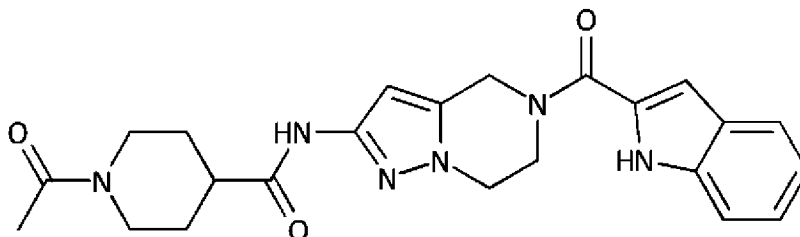


Rt (Метод А) 2,73 мин, m/z 393 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,96-8,75 (м, 1H), 8,66-8,46 (м, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,98 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,08-4,86 (м, 2H), 4,31-4,08 (м, 4H), 3,34-3,25 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 2H), 1,85-1,65 (м, 2H).

Пример 42

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

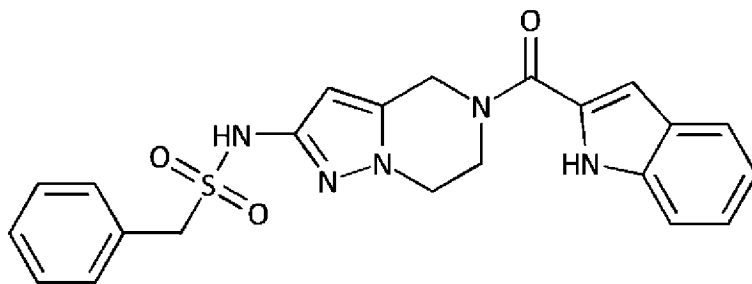


Rt (Метод А) 2,69 мин, m/z 435 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ 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), 6,98 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,1 1-4,86 (м, 2H), 4,40-4,32 (м, 1H), 4,26-4,07 (м, 4H), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,63-2,53 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,63-1,49 (м, 1H), 1,46-1,33 (м, 1H).

Пример 43

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

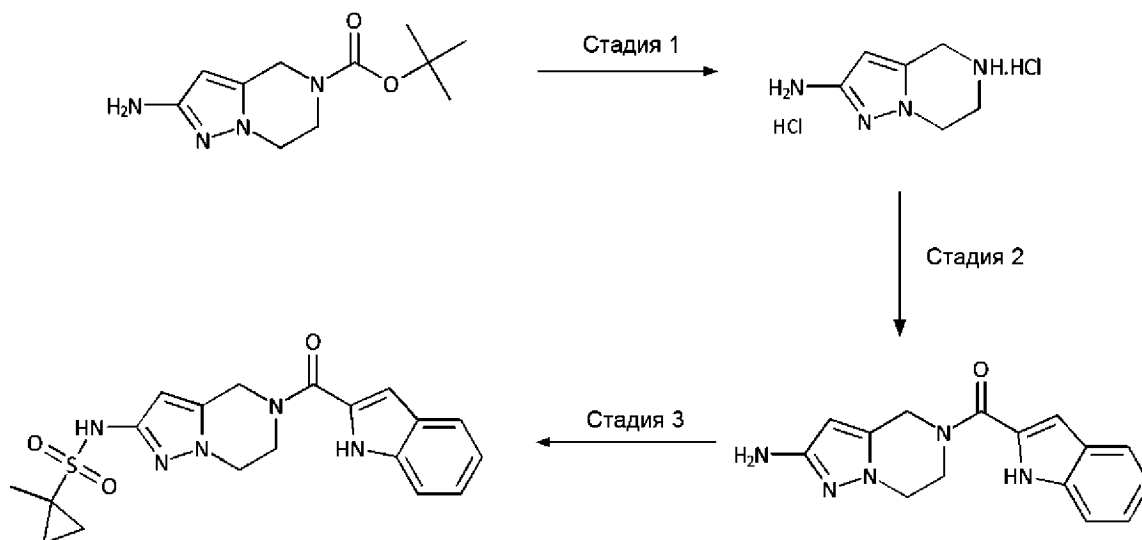


Rt (Метод В) 3,21 мин, m/z 436 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 9,97 (с, 1H), 7,65 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 5H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,08 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,02-6,97 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,98 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,30-4,15 (м, 4H).

Пример 44

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



Стадия 1

К перемешиваемой раствору трет-бутил-2-амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилата (1,009 г, 4,23 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли 4М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (16 мл, 64,0 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, получая дигидрохлорид 4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2

Индол-2-карбоновую кислоту (459 мг, 2,85 ммоль) и НАТУ (1,084 г, 2,85 ммоль) растворяли в безводном N, N-диметилформамиде (20 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли суспензию дигидрохлорида 4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин (599 мг) и ТЕА (1,3 мл, 9,35 ммоль) в безводном N, N-

диметилформамиде (30 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере N_2 при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, затем распределяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (70 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промывали нас. раствором NH_4CO_3 (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. К объединенным водным фракциям добавляли твердый NaCl до полного насыщения, после чего водную фазу экстрагировали EtOAc (100 и 80 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали, а затем очищали флэш-хроматографией (80 г диоксида кремния; 0,1-10% MeOH в DCM), получая 5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-амин в виде светло-бежевой пены (615 мг, выход 81%).

Стадия 3

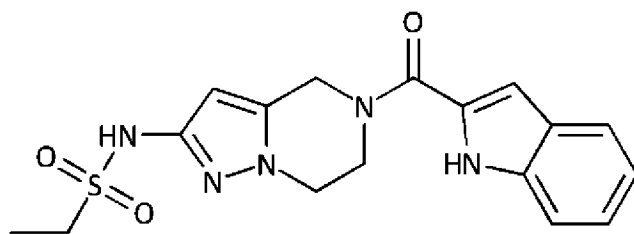
Раствор 5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-амин в пиридине (0,8 мл, 0,21M раствор, 0,168 ммоль) добавляли к 1-метилциклопропан-1-сульфонилхлориду (55 мкл, 0,252 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2-х дней. К смеси добавляли раствор $KHSO_4$ (0,5M, 2 мл) и DCM (2 мл). Полученную смесь интенсивно перемешивали в течение 10 минут, а затем органические фазы разделяли на фазовом сепараторе и промывали DCM. Органическую фазу концентрировали и очищали хроматографией, получая N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-1-метилциклопропан-1-сульфонамид (5,6 мг, выход 8%).

Rt (Метод А) 2,86 мин, m/z 400 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,07 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,31-4,05 (м, 4H), 1,42 (с, 3H), 1,19-1,07 (м, 2H), 0,81-0,69 (м, 2H).

Пример 45

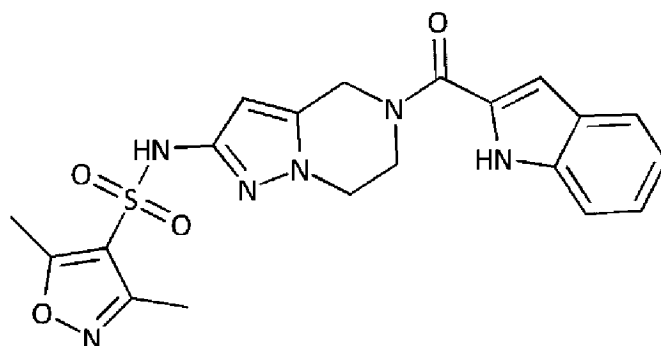
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил] этан-1-сульфонамид



Rt (Метод А) 2,55 мин, m/z 374 $[M+H]^+$

Пример 46

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

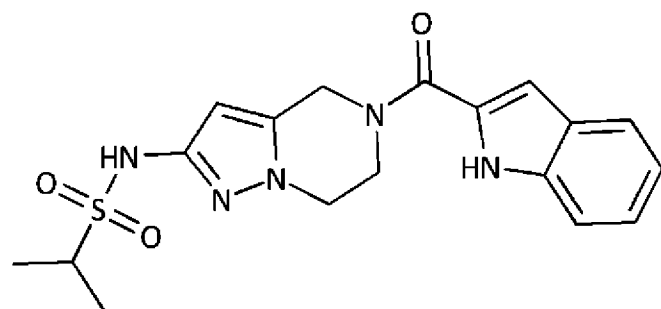


Rt (Метод А) 2,5 мин, m/z 441 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,26-4,04 (м, 4H), 2,57-2,52 (м, 3H), 2,32-2,25 (м, 3H).

Пример 47

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

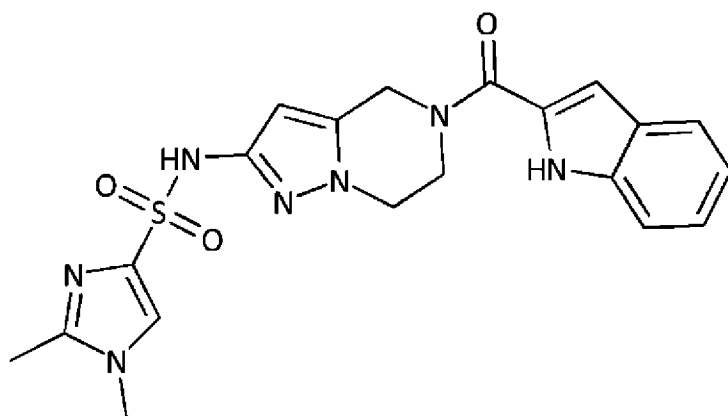


Rt (Метод А) 2,78 мин, m/z 388 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 9,88 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ 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), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,31-4,06 (м, 4H), 3,39-3,34 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 6H).

Пример 48

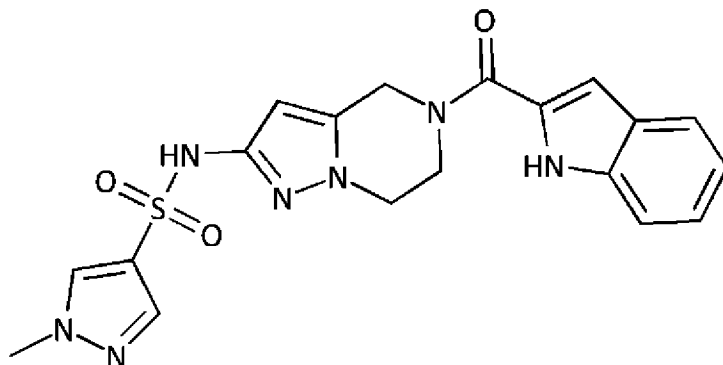
-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонамид



Rt (Метод А) 2,4 мин, m/z 440 [M+H]⁺

Пример 49

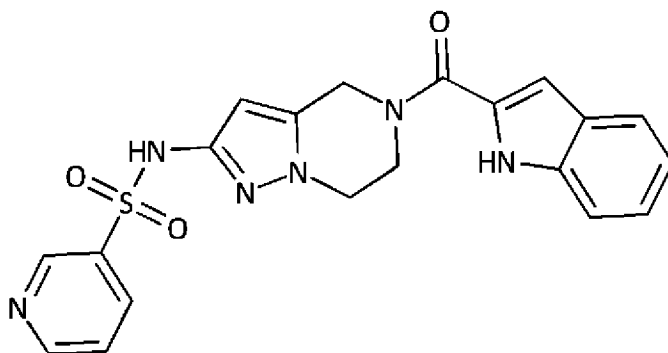
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил]-1-метил-1H-пиразол-4-сульфонамид



Rt (Метод А) 2,35 мин, m/z 426 [M+H]⁺

Пример 50

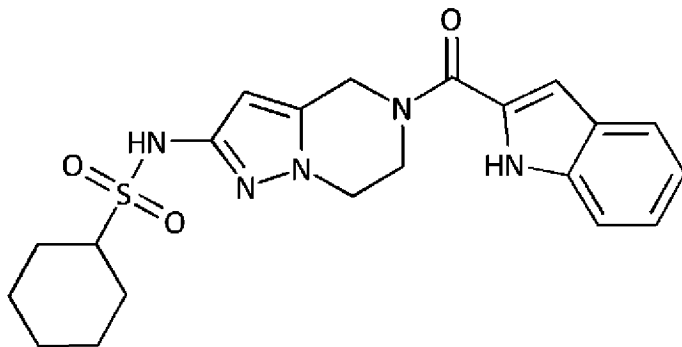
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил]пиридин-3-сульфонамид



Rt (Метод А) 2,35 мин, m/z 423 [M+H]⁺

Пример 51

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил]циклогексансульфонамид

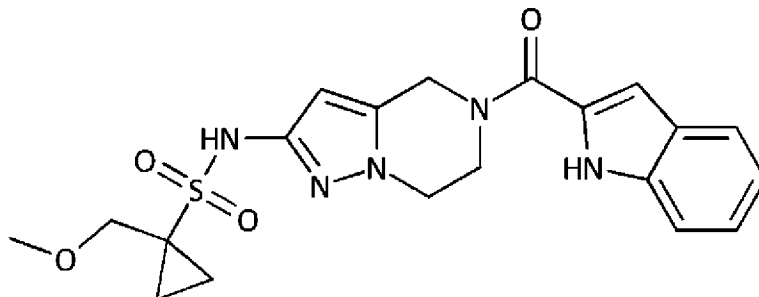


Rt (Метод В) 3,23 мин, m/z 428 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,07 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,94 (м, 2H), 4,44-3,90 (м, 4H), 3,11-2,77 (м, 1H), 2,12-1,96 (м, 2H), 1,84-1,64 (м, 2H), 1,64-1,52 (м, 1H), 1,48-1,29 (м, 2H) 1,29-1,02 (м, 3H).

Пример 52

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил]-1-(метоксиметил) циклопропан-1-сульфонамид

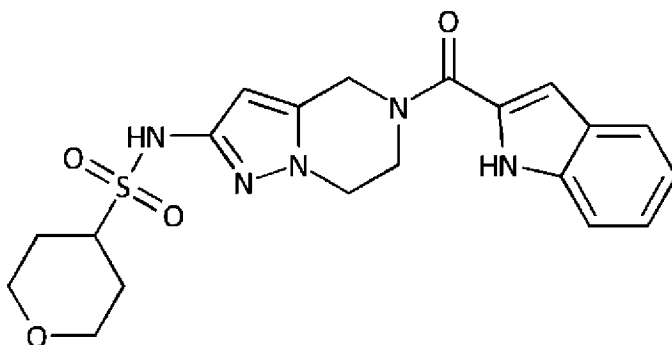


Rt (Метод А) 2,84 мин, m/z 430 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,68 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 5,94 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,29-4,05 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 3,20 (с, 3H), 1,25-1,13 (м, 2H), 1,00-0,88 (м, 2H).

Пример 53

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

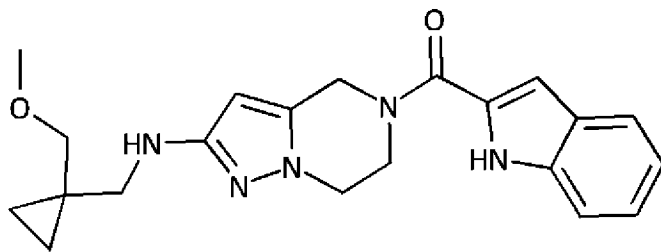


Rt (Метод В) 2,89 мин, m/z 430 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 10,05 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,03 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 1H), 5,93 (с, 1H), 4,96 (м, 2H), 4,28-4,06 (м, 4H), 3,96-3,86 (м, 2H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,72-1,56 (м, 2H).

Пример 54

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

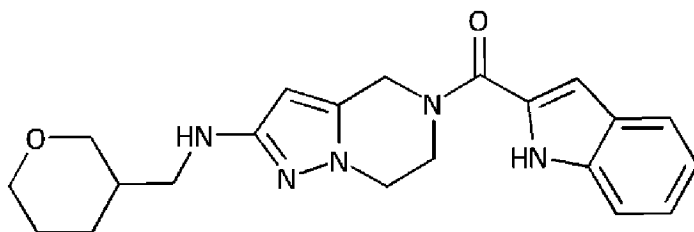


Rt (Метод А) 3,07 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,05 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,97-4,78 (м, 2H), 4,25-4,09 (м, 2H), 4,05-3,89 (м, 2H), 3,24-3,20 (м, 5H), 3,00 (д, $J=6,2$ Гц, 2H), 0,48-0,42 (м, 2H), 0,37-0,30 (м, 2H).

Пример 55

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

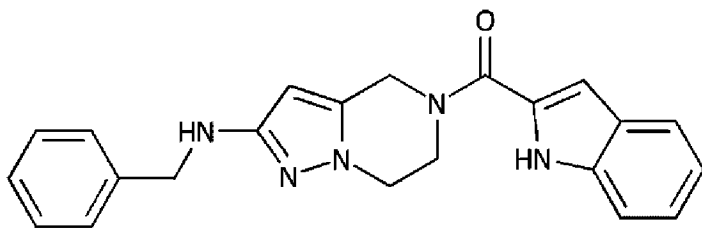


Rt (Метод А) 2,91 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,23 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,99-4,75 (м, 2H), 4,21-4,10 (м, 2H), 4,04-3,93 (м, 2H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H), 1,26-1,12 (м, 1H).

Пример 56

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

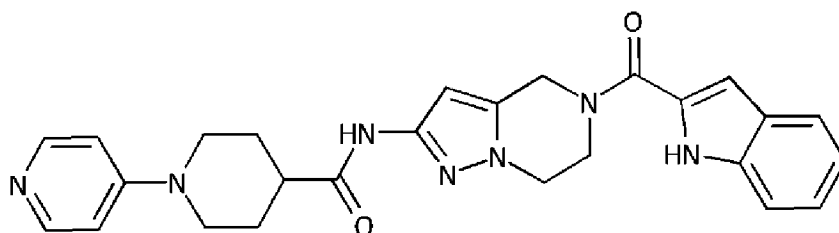


Rt (Метод В) 3,3 мин, m/z 372 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,65 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 4H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,09-7,03 (м, 1H), 6,93 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 5,77 (т, $J=6,3$ Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,06-4,69 (м, 2H), 4,24-4,11 (м, 4H), 4,02-3,94 (м, 2H).

Пример 57

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

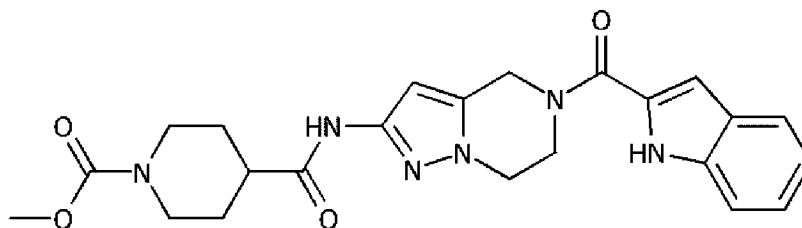


Rt (Метод В) 2,51 мин, m/z 470 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,16-8,09 (м, 2H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,84-6,76 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 5,16-4,79 (м, 2H), 4,30-4,09 (м, 4H), 4,02-3,89 (м, 2H), 2,91-2,80 (м, 2H), 2,70-2,59 (м, 1H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,68-1,54 (м, 2H).

Пример 58

Метил-4-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилат

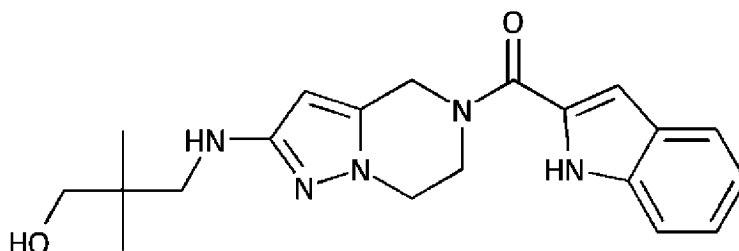


Rt (Метод В) 3,09 мин, m/z 451 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,15-4,77 (м, 2H), 4,28-4,10 (м, 4H), 4,07-3,91 (м, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,91-2,72 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 1H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,54-1,40 (м, 2H).

Пример 59

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



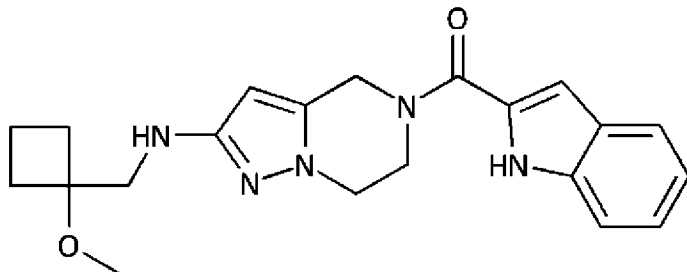
Rt (Метод А) 2,97 мин, m/z 368 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,23 (т, $J=6,5$ Гц,

1H), 5,01-4,69 (м, 3H), 4,24-4,08 (м, 2H), 4,02-3,91 (м, 2H), 3,10 (с, 2H), 2,87 (д, J=6,5 Гц, 2H), 0,80 (с, 6H).

Пример 60

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

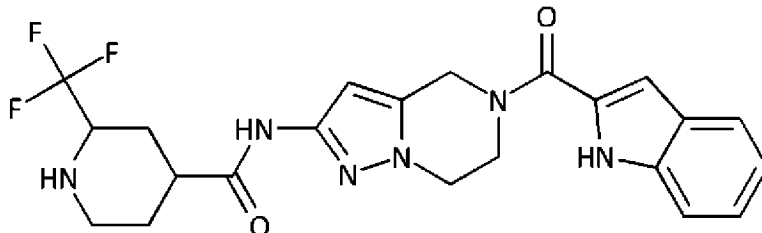


Rt (Метод В) 3,21 мин, m/z 380 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,07 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,03-4,75 (м, 3H), 4,22-4,11 (м, 2H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,23 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,07 (с, 3H), 2,06-1,94 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,74-1,48 (м, 2H).

Пример 61

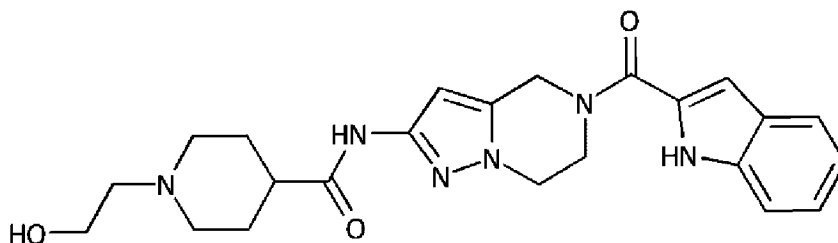
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]-2-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамид



Rt (Метод В) 2,54 мин, m/z 461 [M+H]⁺

Пример 62

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



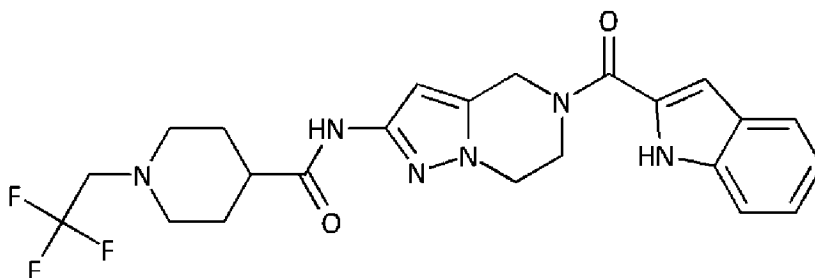
Rt (Метод В) 2,39 мин, m/z 437 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,14-4,76 (м, 2H), 4,46-4,30 (м, 1H), 4,30-4,07 (м, 4H), 3,51-3,43 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 2H),

2,40-2,33 (м, 2H), 2,33-2,24 (м, 1H), 2,01-1,84 (м, 2H), 1,72-1,49 (м, 4H).

Пример 63

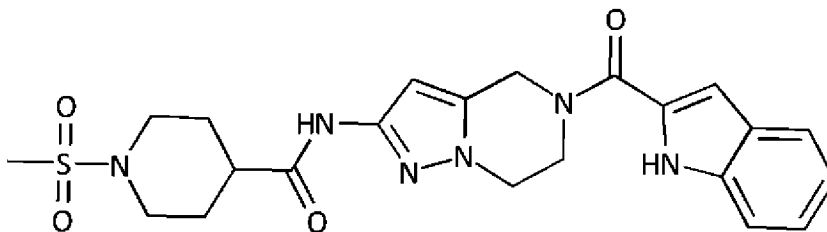
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксамид



Rt (Метод В) 2.95 минут, m/z 475 $[M+H]^+$

Пример 64

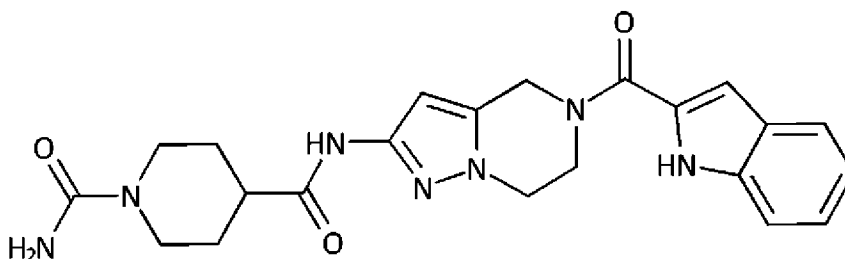
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-1-метансульфонилпиперидин-4-карбоксамид



Rt (Метод В) 3,09 мин, m/z 471 $[M+H]^+$

Пример 65

N4-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]пиперидин-1,4-дикарбоксамид

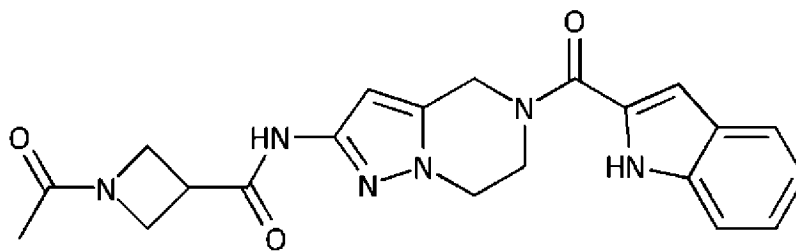


Rt (Метод В) 2,85 мин, m/z 436 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,70 (с, 1H), 10,37 (с, 1H), 7,64 (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), 6,98 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,15-4,81 (м, 2H), 4,31-4,07 (м, 4H), 4,02-3,88 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 2H), 2,57-2,51 (м, 1H), 1,73-1,60 (м, 2H), 1,53-1,35 (м, 2H).

Пример 66

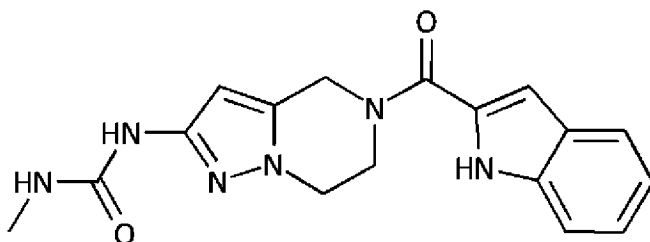
1-ацетил-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]азетидин-3-карбоксамид



Rt (Метод В) 3,18 мин, m/z 407 $[M+H]^+$

Пример 67

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

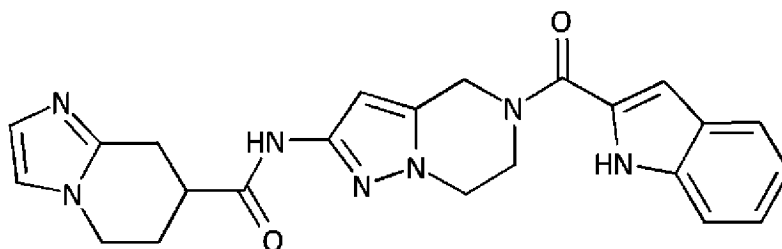


Rt (Метод А) 2,69 мин, m/z 339 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 1H), 6,74-6,57 (м, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,25-4,64 (м, 2H), 4,32-3,98 (м, 4H), 2,65 (д, $J=4,6$ Гц, 3H).

Пример 68

N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил]-5Н,6Н,7Н,8Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид

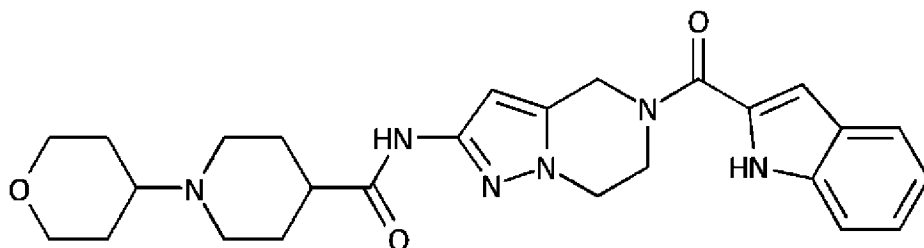


Rt (Метод В) 2,4 мин, m/z 430 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,57 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,81 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,16-4,78 (м, 2H), 4,30-4,11 (м, 4H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,93-3,80 (м, 1H), 3,01-2,88 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 2,05-1,90 (м, 1H).

Пример 69

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

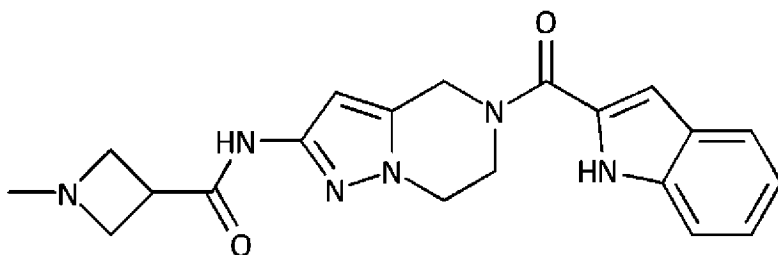


Rt (Метод А) 2,81 мин, m/z 477 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,12-7,03 (м, 1H), 7,01-6,94 (м, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,25-4,74 (м, 2H), 4,31-4,07 (м, 4H), 3,94-3,81 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 2H), 2,98-2,83 (м, 2H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,17-2,03 (м, 2H), 1,81-1,49 (м, 6H), 1,49-1,33 (м, 2H).

Пример 70

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

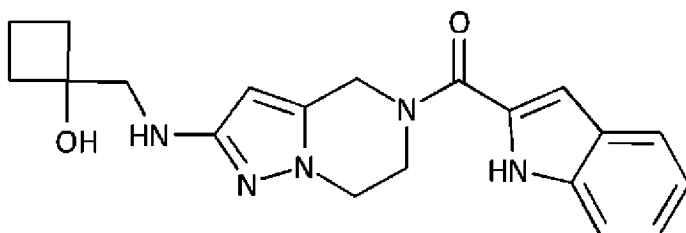


Rt (Метод В) 2,31 мин, m/z 397 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 5,17-4,79 (м, 2H), 4,31-4,03 (м, 4H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,31-3,20 (м, 2H), 3,09 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,17 (с, 3H).

Пример 71

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

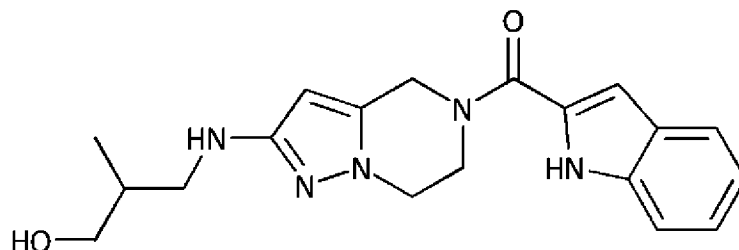


Rt (Метод В) 3,19 мин, m/z 366 $[M+H]^+$

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 5,00-4,73 (м, 3H), 4,24-4,12 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,09 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 2H), 1,73-1,56 (м, 1H), 1,53-1,38 (м, 1H).

Пример 72

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

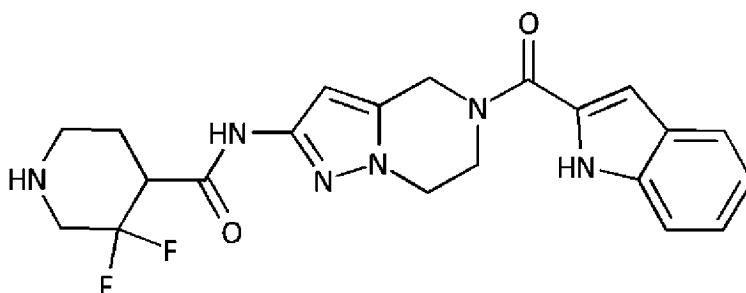


Rt (Метод А) 2,78 мин, m/z 354 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,66 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,36 (с, 1H), 5,16 (т, J=6,1 Гц, 1H), 5,01-4,72 (м, 2H), 4,57-4,43 (м, 1H), 4,23-4,10 (м, 2H), 4,04-3,91 (м, 2H), 3,31-3,20 (м, 2H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 1H), 1,83-1,69 (м, 1H), 0,84 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 73

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

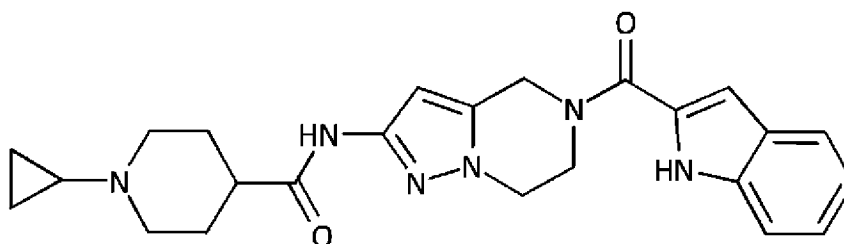


Rt (Метод В) 2,28 мин, m/z 429 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,69 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,49-6,38 (м, 1H), 5,27-4,73 (м, 2H), 4,39-4,01 (м, 4H), 3,32-3,20 (м, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,97-2,86 (м, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 1,93-1,80 (м, 1H), 1,80-1,69 (м, 1H).

Пример 74

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

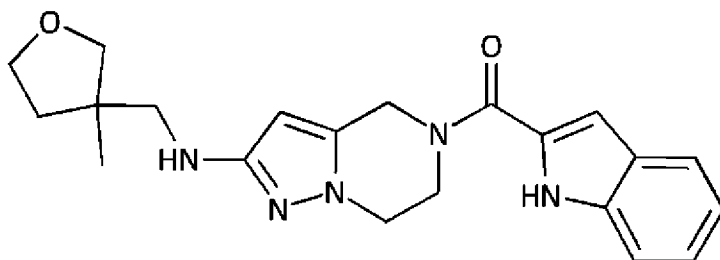


Rt (Метод В) 2,31 мин, m/z 433,2 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,69 (с, 1H), 10,31 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 6. 41 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,27-4,09 (м, 5H), 3,01-2,89 (м, 2H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 3H), 1,71-1,62 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 3H), 0,43-0,34 (м, 2H), 0,31-0,25 (м, 2H).

Пример 75

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

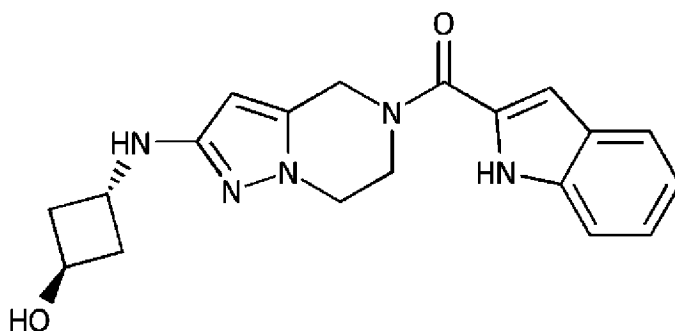


Rt (Метод А) 2,92 мин, m/z 380,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,26 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,04-4,72 (м, 2H), 4,25-4,07 (м, 2H), 4,07-3,91 (м, 2H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,55 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,01 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,60-1,45 (м, 1H), 1,06 (с, 3H).

Пример 76

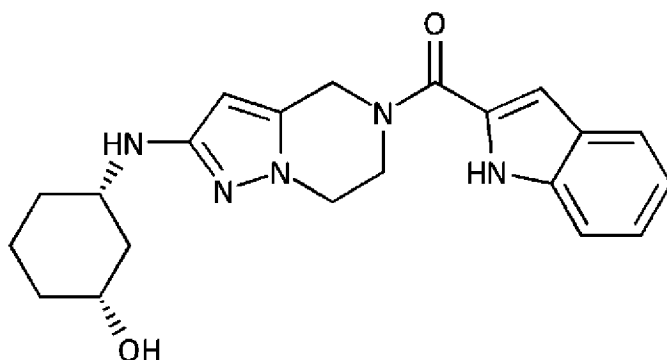
(1r,3r)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол



Rt (Метод А) 2,62 мин, m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Пример 77

(1R,3S)-3-{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]амино}циклогексан-1-ол

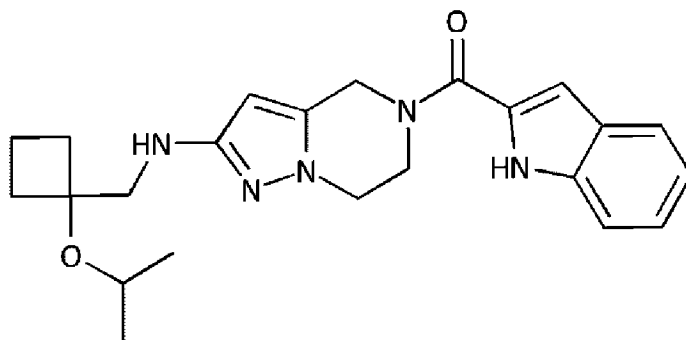


Rt (Метод А) 2,76 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,06 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,96-6,90 (м, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,95-4,78 (м, 2H), 4,53 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,68-1,58 (м, 1H), 1,26-1,12 (м, 1H), 1,08-0,85 (м, 3H).

Пример 78

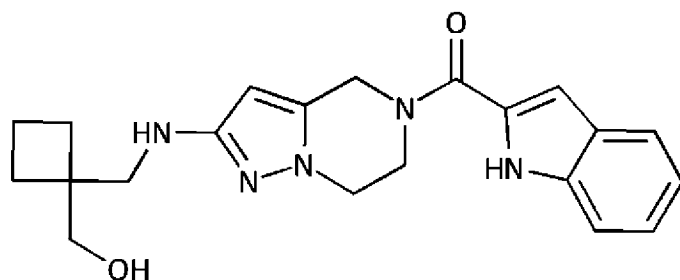
5-(1H-индол-2-карбонил)-N-([1-(пропан-2-илокси)циклобутил]метил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-амин



Rt (Метод А) 3,37 мин, m/z 408 $[M+H]^+$

Пример 79

[1-([5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]амино)метил]циклобутил]метанол

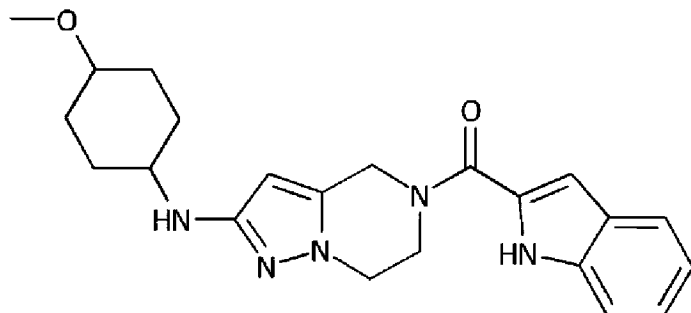


Rt (Метод А) 2,99 мин, m/z 380 $[M+H]^+$

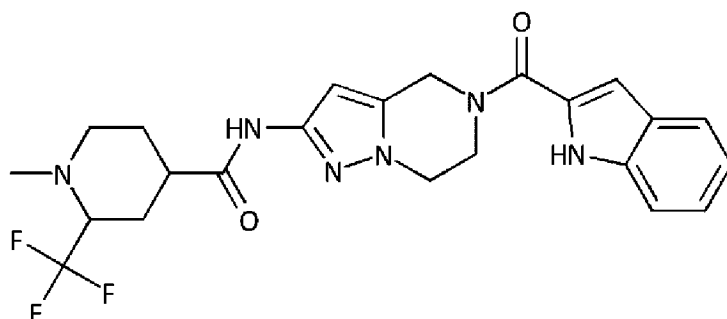
Пример 80

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(4-метоксициклогексил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-

а]пиразин-2-амин

Rt (Метод А) 3,04 мин, m/z 394 $[M+H]^+$ **Пример 81**

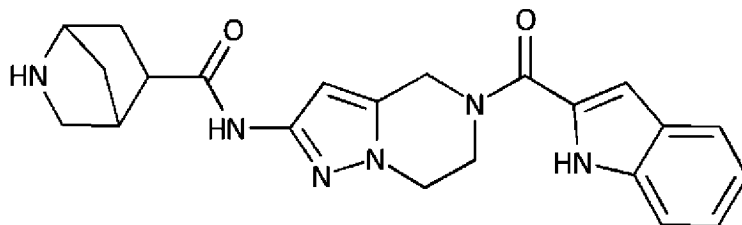
N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-1-метил-2-(трифторметил)пиперидин-4-карбоксамид

Rt (Метод В) 2,51 мин, m/z 457 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,26-4,10 (м, 4H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,84-2,71 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,35-2,21 (м, 4H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 2H).

Пример 82

Дигидрохлорид N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-карбоксамид

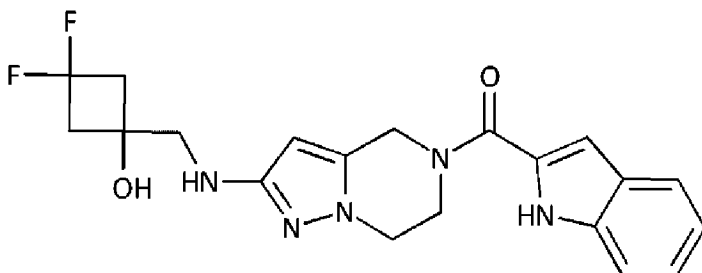
Rt (Метод В) 2,29 мин, m/z 405 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,72-11,64 (м, 1H), 10,56 (с, 1H), 8,84-8,65 (м, 1H), 8,48-8,32 (м, 1H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,09-4,86 (м, 2H), 4,31-4,01 (м, 5H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 2H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,59-1,51

(м, 1H), 1,28-1,21 (м, 1H).

Пример 83

3,3-дифтор-1-({[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

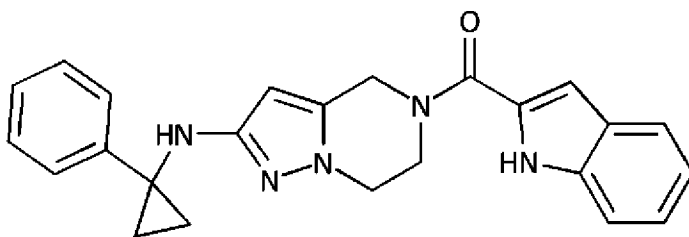


Rt (Метод В) 3 мин, m/z 402 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,26 (т, J=6,3 Гц, 1H), 5,01-4,76 (м, 2H), 4,27-4,11 (м, 2H), 4,07-3,93 (м, 2H), 3,17 (д, J=6,2 Гц, 2H), 2,82-2,68 (м, 2H), 2,48-2,39 (м, 2H).

Пример 84

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-(1-фенилциклопропил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-амин

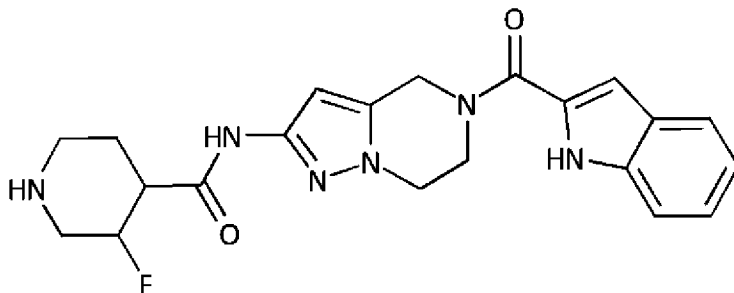


Rt (Метод В) 3,4 мин, m/z 398 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,63 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 5H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,23-4,08 (м, 2H), 4,05-3,91 (м, 2H), 1,19-1,07 (м, 4H).

Пример 85

Тригидрохлорид 3-фтор-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамида

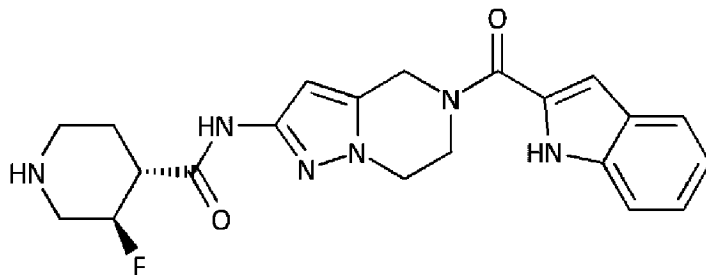


Rt (Метод В) 2,29 и 2,33 мин, m/z 411 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,76-11,63 (м, 2H), 10,80 (с, 1H), 10,62 (с, 1H), 9,51-8,56 (м, 3H), 7,64 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,47-6,40 (м, 2H), 5,36 (д, $J=46,5$ Гц, 1H), 5,16-4,77 (м, 4H), 4,40-3,99 (м, 8H), 3,67-3,56 (м, 3H), 3,32-3,07 (м, 4H), 3,06-2,85 (м, 4H), 2,22-0,74 (м, 6H).

Пример 86

Дигидрохлорид (3R,4R)-3-фтор-N-[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамида

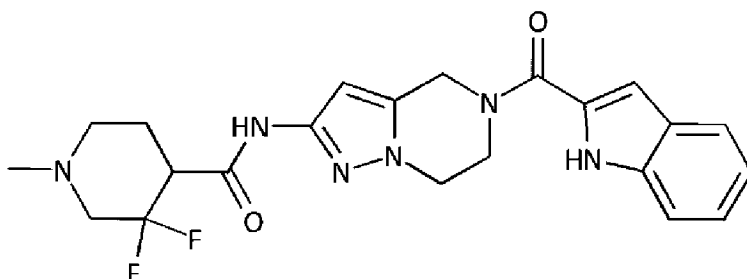


Rt (Метод В) 2,28 мин, m/z 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,79 (с, 1H), 9,29-8,87 (м, 2H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,23-4,88 (м, 3H), 4,20 (д, $J=24,7$ Гц, 4H), 3,63-3,52 (м, 2H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,05-2,86 (м, 2H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,93-1,75 (м, 1H), 1,31-1,13 (м, 1H).

Пример 87

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

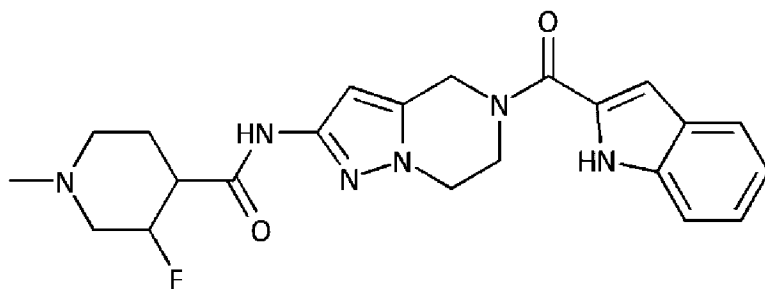


Rt (Метод В) 2,31 мин, m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 10,51 (с, 1H), 7,64 (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), 6,98 (с, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,35-4,09 (м, 4H), 3,03-2,93 (м, 2H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 2,36-2,22 (м, 4H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H).

Пример 88

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

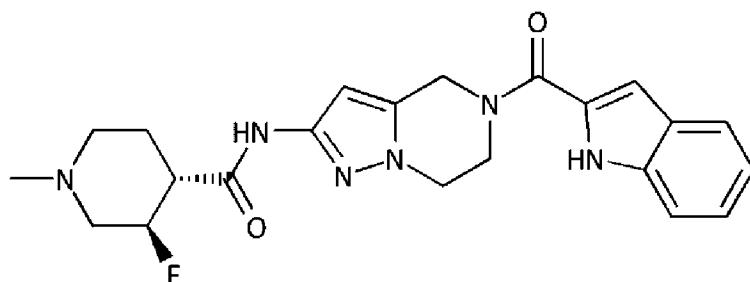


Rt (Метод В) 2,21 и 2,26 мин, m/z 425 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 2H), 10,56 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,44 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,21 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,07 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 6,98 (с, 2H), 6,49-6,39 (м, 2H), 5,13-4,88 (м, 5H), 4,85-4,63 (м, 1H), 4,29-4,08 (м, 8H), 3,17-3,08 (м, 1H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,83-2,69 (м, 2H), 2,62-2,56 (м, 1H), 2,26-2,06 (м, 7H), 2,02-1,77 (м, 6H), 1,62-1,53 (м, 2H).

Пример 89

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

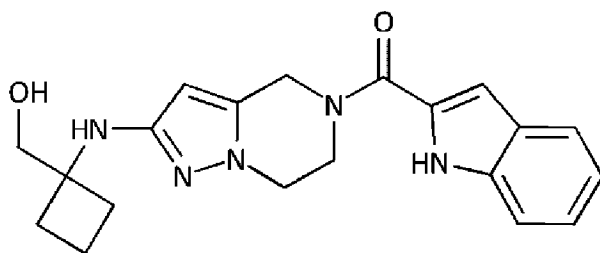


Rt (Метод В) 2,24 мин, m/z 425 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,64 (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, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 5,10-4,86 (м, 2H), 4,84-4,61 (м, 1H), 4,19 (д, $J=26,3$ Гц, 4H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,95-1,74 (м, 3H), 1,66-1,48 (м, 1H), 1,42-1,10 (м, 1H).

Пример 90

(1-([5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]амино)циклобутил)метанол



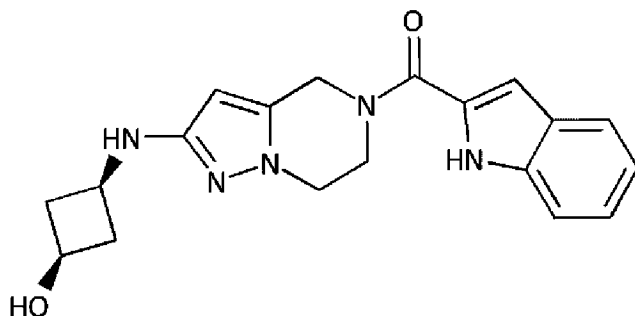
Rt (Метод В) 2,72 мин, m/z 366 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,63 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,1$

Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 5,03-4,59 (м, 3H), 4,28-4,09 (м, 2H), 4,09-3,89 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,18-2,03 (м, 2H), 2,03-1,89 (м, 2H), 1,85-1,55 (м, 2H).

Пример 91

(1s,3s)-3-{{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амино}циклобутан-1-ол

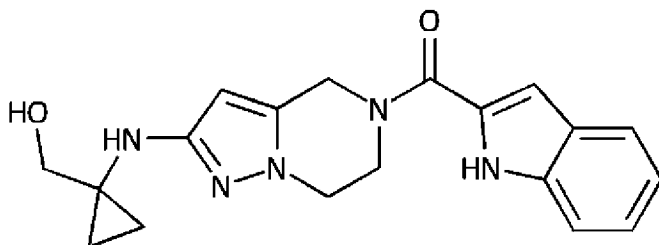


Rt (Метод В) 2,49 мин, m/z 352 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,10-7,02 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 5,36-5,28 (м, 2H), 5,01-4,78 (м, 3H), 4,20-4,10 (м, 2H), 4,03-3,93 (м, 2H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 2,59-2,51 (м, 2H), 1,67-1,56 (м, 2H).

Пример 92

(1-{{[5-(1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амино}циклопропил)метанол

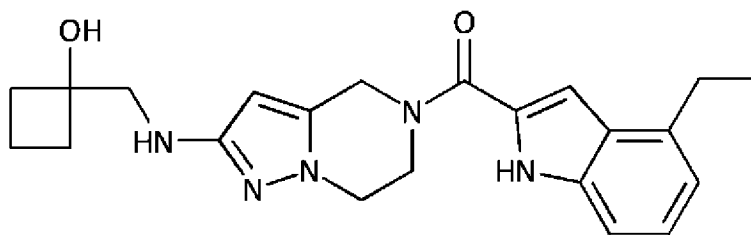


Rt (Метод В) 2,58 мин, m/z 352 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,67 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,95 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,13-4,73 (м, 2H), 4,59 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,30-4,09 (м, 2H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,42 (д, J=5,6 Гц, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H), 0,57-0,52 (м, 2H).

Пример 93

1-({[5-(4-этил-1H-индол-2-карбонил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил]амино}метил)циклобутан-1-ол

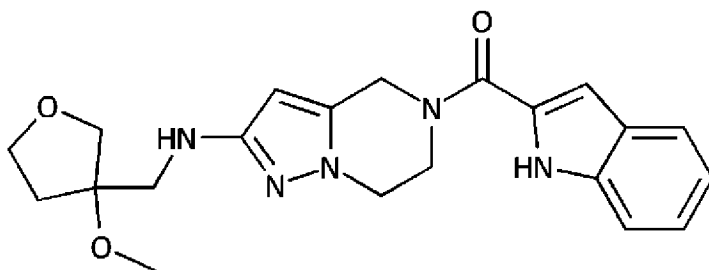


Rt (Метод А) 3,08 мин, m/z 394 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,61 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,13 (дд, $J=8,3$, 7,1 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,88 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,19-5,12 (м, 1H), 4,96-4,83 (м, 3H), 4,22-4,13 (м, 2H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,10 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,90 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,04-1,95 (м, 2H), 1,95-1,84 (м, 2H), 1,68-1,57 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 1H), 1,29 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

Пример 94

5-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(3-метоксиоксолан-3-ил)метил]-4H,5H,6H,7H-пирозоло[1,5-а]пирозин-2-амин



Rt (Метод В) 2,79 мин, m/z 396 $[M+H]^+$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 11,67 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,21 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,07 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 5,07 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,01-4,71 (м, 2H), 4,31-4,08 (м, 2H), 4,08-3,90 (м, 2H), 3,84-3,63 (м, 3H), 3,56 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,30-3,20 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,88-1,77 (м, 1H).

Выбранные соединения по изобретению были проанализированы в анализах сборки капсида и репликации HBV, как описано ниже, и репрезентативная группа этих активных соединений показана в Таблице 1.

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, экспрессирующей 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 CaptoCore 700, уравновешенную буфером А (GE HealthCare, Франкфурт). Поток через колонку, содержащий собранный капсид HBV, подвергали диализу против буфера N (50 мМ NaHCO₃, 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 в 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-глутамин (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 EC₅₀ рассчитывали на основе относительного числа копий ДНК HBV. Вкратце, 5 мкл из 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 acggggcgacctctctttacgcgg-FL и LC640-ctccccgtctgtgccttctcatctgc-PH (TIBMolBiol, 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 EC₅₀ 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 использовали 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 EC_{50} и CC_{50} 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 гепаднавирuсов, 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 мышиных 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 печени 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., 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 CCG-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).

Пример	CC_{50} (мкМ)	Клеточная активность	Активность сборки
Пример 1	> 10	++	В

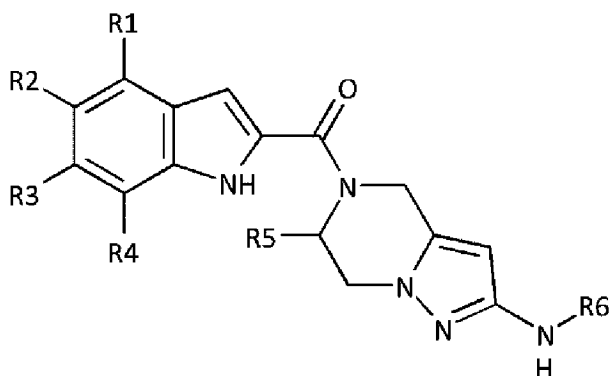
Пример 2	> 10	+++	A
Пример 3	> 10	+++	A
Пример 4	> 10	++	A
Пример 5	> 10	+++	A
Пример 6	> 10	+++	A
Пример 7	> 10	+++	A
Пример 8	> 10	+++	A
Пример 9	> 10	+++	A
Пример 10	> 10	+++	A
Пример 11	> 10	+++	A
Пример 12	> 10	+++	A
Пример 13	> 10	+++	A
Пример 14	> 10	+++	A
Пример 15	> 10	+++	B
Пример 16	> 10	+++	A
Пример 17	> 10	+++	A
Пример 18	> 10	+++	A
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	+++	A
Пример 28	> 10	+++	A
Пример 29	> 10	+++	A
Пример 30	> 10	+++	B
Пример 31	> 10	+++	B
Пример 32	> 10	+++	A

Пример 33	> 10	+++	A
Пример 34	> 10	+++	A
Пример 35	> 10	+++	A
Пример 36	> 10	+++	A
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	+++	A
Пример 46	> 10	+++	A
Пример 47	> 10	+++	A
Пример 48	> 10	++	A
Пример 49	> 10	+++	A
Пример 50	> 10	+++	A
Пример 51	> 10	+++	A
Пример 52	> 10	+++	A
Пример 53	> 10	+++	B
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	++	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	+++	A
Пример 77	> 10	+++	B
Пример 78	> 10	+++	B
Пример 79	> 10	+++	A
Пример 80	> 10	+++	B
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	+++	A
Пример 89	> 10	+++	A
Пример 90	> 10	+++	A
Пример 91	> 10	+++	A
Пример 92	> 10	+++	A
Пример 93	> 10	+++	A
Пример 94	> 10	+++	B

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, CH₂ OH, 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,

- R6 выбран из группы, включающей H, D, SO₂-C1-C6-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C6-гидроксиалкил, SO₂-C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, SO₂-C1-C4-карбоксиалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R8, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13), C1-C6-алкил, C3-C6-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C1-C4-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C4-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C6-аминоалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкила, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси, где C3-C7-гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C6-алкила или C1-C6-алкокси,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

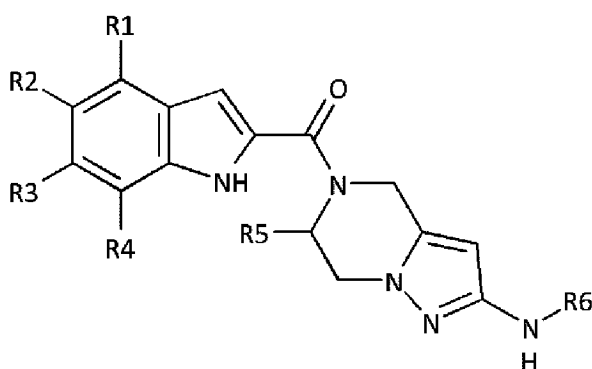
- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей H, C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил,

необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C₆-арила, гетероарила, C1-C₆-алкила, C3-C₆-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C₆-галогеналкила, C1-C₆-алкокси, C1-C₆-гидроксиалкила и C2-C₆-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием C3-C7 циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода,

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,

- R6 выбран из группы, включающей H, D, SO₂-C1-C₆-алкил, SO₂-C3-C7-циклоалкил, SO₂-C3-C7-гетероциклоалкил, SO₂-C2-C₆-гидроксиалкил, SO₂-C2-C₆-алкил, O-C1-C₆-алкил, SO₂-C1-C₄-карбоксиалкил, SO₂-арил, SO₂-гетероарил, SO₂-N(R12)(R13), C(=O)R8, C(=O)N(R12)(R13), C(=O)C(=O)N(R12)(R13), C1-C₆-алкил, C3-C₆-циклоалкил, C1-C₄-карбоксиалкил, C1-C₄-ацилсульфонамидо-алкил, C1-C₄-карбоксамидоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C2-C₆-аминоалкил, C1-C₆-алкил-O-C1-C₆-алкил, C2-C₆-гидроксиалкил и ацил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C₆-арила, гетероарила, C1-C₆-алкила, C3-C7-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C₆-галогеналкила, C1-C₆-алкокси, C1-C₆-гидроксиалкила и C2-C₆-алкенилокси,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C₆-алкил, C1-C₆-гидроксиалкил, C1-C₆-алкил-O-C1-C₆-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C₄-карбоксиалкил, C3-C7-

гетероциклоалкил, С6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси,

- R12 и R13 независимо выбраны из группы, включающей Н, С1-С6-алкил, С3-С7-циклоалкил, С1-С4-карбоксиалкил, С3-С7-гетероциклоалкил, С6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из ОН, галогена, NH_2 , ацила, SO_2CH_3 , SO_3H , карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, С6-арила, гетероарила, С1-С6-алкила, С3-С6-циклоалкила, С3-С7-гетероциклоалкила, С1-С6-галогеналкила, С1-С6-алкокси, С1-С6-гидроксиалкила и С2-С6-алкенилокси,

- R12 и R13 необязательно соединены с образованием С3-С7 циклоалкильного кольца или С4-С7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода,

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 SO_2 -арил представляет собой SO_2 -С6-арил, и/или SO_2 -гетероарил представляет собой SO_2 -С1-С9-гетероарил, и/или гетероарил представляет собой С1-С9-гетероарил, и где каждый гетероарил, SO_2 -гетероарил, SO_2 -гетероциклоалкил и гетероциклоалкил имеет в кольцевой системе от 1 до 4 гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

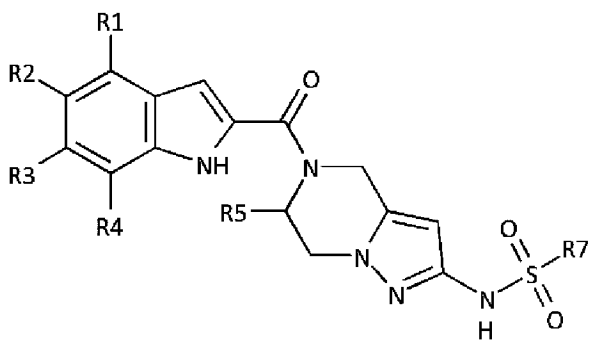
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

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 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

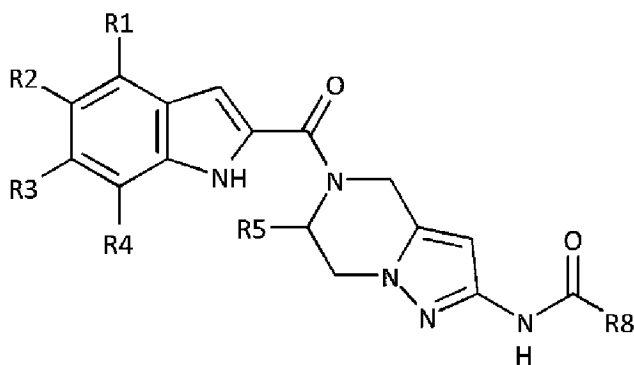
- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂ OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- R7 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C2-C6-гидроксиалкил, C2-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила, C2-C6-алкенилокси,

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

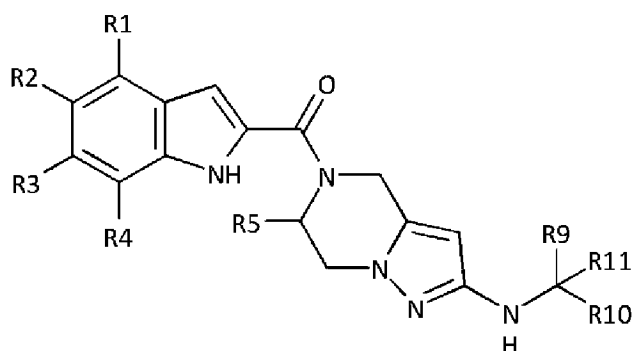
- R1, R2, R3 и R4 для каждого положения независимо выбраны из группы, включающей H, CF₂H, CF₃, CF₂CH₃, F, Cl, Br, CH₃, Et, i-Pr, c-Pr, D, CH₂OH, CH(CH₃)OH, CH₂F, CH(F)CH₃, I, C=C, C≡C, C≡N, C(CH₃)₂OH, SCH₃, OH и OCH₃,

- R5 представляет собой H или метил,

- R8 выбран из группы, включающей C1-C6-алкил, C1-C6-гидроксиалкил, C1-C6-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C4-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, необязательно замещенных 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы III или его фармацевтически 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, 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,

- R9, R10 и R11 независимо друг от друга выбраны из группы, включающей H, C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил, C3-C7-циклоалкил, C1-C3-карбоксиалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, C6-арил и гетероарил, где C1-C5-алкил, C1-C5-гидроксиалкил, C1-C5-алкил-O-C1-C6-алкил и C1-C3-карбоксиалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из OH, галогена, NH₂, ацила, SO₂CH₃, SO₃H, карбокси, сложного эфира карбоновой кислоты, карбамоила, замещенного карбамоила, C6-арила, гетероарила, C1-C6-алкила, C3-C6-циклоалкила, C3-C7-гетероциклоалкила, C1-C6-галогеналкила, C1-C6-алкокси, C1-C6-гидроксиалкила и C2-C6-алкенилокси,

- R9 и R10 необязательно соединены с образованием C3-C7-циклоалкильного кольца или C4-C7-гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1 или 2 атома азота, серы или кислорода,

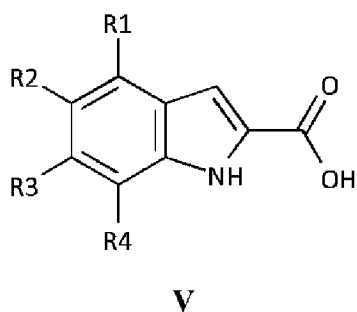
или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват или гидрат соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство соединения формулы IV или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 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.

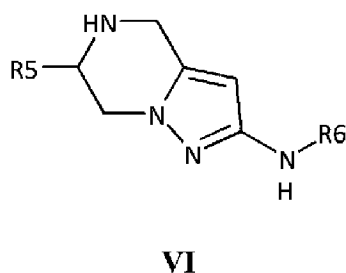
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват или гидрат, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

10. Способ лечения инфекции HBV у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7 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.

11. Способ получения соединения формулы I по любому из пп. 1-4 путем взаимодействия соединения формулы V



в котором R1, R2, R3 и R4 имеют значения, указанные в п. 1, с соединением формулы VI



в котором R_5 и R_6 имеют значения, указанные в любом из пп. 1-4.

По доверенности