

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192965** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.03

(22) Дата подачи заявки
2020.04.29

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)

**(54) НОВЫЕ ИНДОЛИЗИН-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА
ГЕПАТИТА В (ВГВ)**

(31) 19172002.8; 19172396.4

(32) 2019.04.30; 2019.05.02

(33) EP

(86) PCT/EP2020/061946

(87) WO 2020/221824 2020.11.05

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

(72) Изобретатель:
**Бонсманн Зузанне, Дональд Аластэр,
Урбан Андреас (DE), Спрингер Яспер
(NL), Детта Елена (DE)**

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

(57) Изобретение в целом относится к новым противовирусным средствам. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок(ки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ), или нарушать функцию цикла репликации ВГВ, к композициям, содержащим такие соединения, к способам ингибирования репликации вируса ВГВ, к способам лечения или предупреждения инфекции ВГВ, а также к способам и промежуточным соединениям для получения указанных соединений.

202192965

A1

A1

202192965

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571319EA/022

НОВЫЕ ИНДОЛИЗИН-2-КАРБОКСАМИДЫ, АКТИВНЫЕ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В (ВГВ)

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение в целом относится к новым противовирусным средствам. Более конкретно, настоящее изобретение относится к соединениям, которые могут ингибировать белок(ки), кодируемый вирусом гепатита В (ВГВ), или нарушать функцию цикла репликации ВГВ, к композициям, содержащим такие соединения, к способам ингибирования репликации вируса ВГВ, способам лечения или предупреждения инфекции ВГВ, и к способам получения таких соединений.

Уровень техники

Хроническая инфекция ВГВ представляет серьезную глобальную проблему здравоохранения, затрагивающую более 5% населения мира (более 350 миллионов человек во всем мире и 1,25 миллиона человек в США). Несмотря на доступность профилактической вакцины против ВГВ, бремя хронической инфекции ВГВ по-прежнему остается серьезной нерешенной мировой проблемой в области медицины из-за неоптимальных вариантов лечения и устойчивых уровней новых инфекций в большинстве развивающихся стран. Современные способы лечения не обеспечивают излечения и ограничиваются только двумя классами средств (интерфероном альфа и аналогами нуклеозидов/ингибиторами вирусной полимеразы), причем резистентность к лекарственным средствам, низкая эффективность и плохая переносимость ограничивают их действие.

Низкие показатели излечения ВГВ объясняются, по меньшей мере частично, тем фактом, что полного подавления продукции вируса трудно достичь с помощью только одного противовирусного средства, а также присутствием и устойчивостью ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (кзкДНК) в ядре инфицированных гепатоцитов. Однако стойкое подавление ДНК ВГВ замедляет прогрессирование патологии печени и помогает предотвратить развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Текущие цели терапии у пациентов, инфицированных ВГВ, направлены на снижение ДНК ВГВ в сыворотке до низких или не поддающихся обнаружению уровней и, в конечном счете, снижение или предотвращение развития цирроза и ГЦК.

Вирус гепатита В - оболочечный, содержащий частично двухцепочечную ДНК (дцДНК) вирус из семейства гепаднавирусов (Hepadnaviridae). Капсидный белок ВГВ (КБ ВГВ) играет существенную роль в репликации ВГВ. Преобладающая биологическая функция КБ ВГВ заключается в действии в качестве структурного белка, инкапсулирующего прегеномную РНК, и формировании незрелых капсидных частиц, которые спонтанно самособираются из множества копий димеров капсидного белка в цитоплазме.

КБ ВГВ также регулирует синтез вирусной ДНК посредством состояния

дифференциального фосфорилирования ее С-концевых сайтов фосфорилирования. Кроме того, КБ ВГВ может облегчать ядерную транслокацию вирусного релаксированного кольцевого генома посредством сигналов ядерной локализации, расположенных в богатом аргинином домене С-концевой области КБ ВГВ.

В ядре, в качестве компонента вирусной мини-хромосомы кзкДНК, КБ ВГВ может играть структурную и регуляторную роль в функциональности мини-хромосом кзкДНК. КБ ВГВ также взаимодействует с большим вирусным белком оболочки в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) и инициирует выход интактных вирусных частиц из гепатоцитов.

Были опубликованы сообщения о связанных с КБ ВГВ соединениях против ВГВ. Например, было показано, что производные фенилпропенамида, в том числе соединения под названиями AT-61 и AT-130 (Feld J. et al. *Antiviral Res.* 2007, 76, 168) а также класс тиазолидин-4-онов от Valeant (WO2006/033995), ингибировали упаковку прегеномной РНК (пгРНК).

Компания F. Hoffmann-La Roche AG раскрыла серию 3-замещенных тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразинов для терапии ВГВ (WO2016/113273, WO2017/198744, WO2018/011162, WO2018/011160, WO2018/011163).

Компания Shanghai Hengrui Pharma раскрыла серию гетероарил-пиперазинов для терапии ВГВ (WO2019/020070). Компания Shanghai Longwood Biopharmaceuticals раскрыла серию бициклических гетероциклов, активных против ВГВ (WO2018/202155).

Компания Zhimeng Biopharma раскрыла пиразол-оксазолидиноновые соединения, являющиеся активными против вируса гепатита В (WO2017/173999).

Гетероарилдигидропиримидины (НАР) были открыты в скрининге на культурах тканей (Weber et al., *Antiviral Res.* 2002, 54, 69). Эти аналоги НАР действуют как синтетические аллостерические активаторы и способны вызывать нарушение формирования капсида, которое приводит к деградации КБ ВГВ (WO 99/54326, WO 00/58302, WO 01/45712, WO 01/6840). Также были описаны другие аналоги НАР (*J. Med. Chem.* 2016, 59(16), 7651-7666).

Подкласс производных НАР от F. Hoffman-La-Roche также демонстрирует активность против ВГВ (WO2014/184328, WO2015/132276 и WO2016/146598). Подобный подкласс от Sunshine Lake Pharma также демонстрирует активность против ВГВ (WO2015/144093). Другие НАР, как было также показано, обладали активностью против ВГВ (WO2013/102655, *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25(3), стр. 1042-1056) и подобный подкласс от Enanta Therapeutics демонстрирует подобную активность (WO2017/011552). Подобную активность демонстрирует другой подкласс от Medshine Discovery (WO2017/076286). Подобную активность демонстрирует другой подкласс (Janssen Pharma) (WO2013/102655).

Подкласс пиридазонов и триазинонов (F. Hoffman-La-Roche) также демонстрирует активность против ВГВ (WO2016/023877), также, как и подкласс тетрагидропиридопиридинов (WO2016/177655). Подкласс трициклических производных

4-пиридон-3-карбоновой кислоты от Roche также демонстрирует подобную активность против ВГВ (WO2017/013046).

Подкласс сульфамойл-ариламидов от Novira Therapeutics (в настоящее время подразделение Johnson & Johnson Inc.) также демонстрирует активность против ВГВ (WO2013/006394, WO2013/096744, WO2014/165128, WO2014/184365, WO2015/109130, WO2016/089990, WO2016/109663, WO2016/109684, WO2016/109689, WO2017/059059). Подобный подкласс тиозфир-ариламидов (также от Novira Therapeutics) демонстрирует активность против ВГВ (WO2016/089990). Кроме того, подкласс арил-азепанов (также от Novira Therapeutics) демонстрирует активность против ВГВ (WO2015/073774). Подобный подкласс ариламидов от Enanta Therapeutics демонстрирует активность против ВГВ (WO2017/015451).

Также было показано, что активностью против ВГВ обладали сульфамойл-производные от Janssen Pharma (WO2014/033167, WO2014/033170, WO2017/001655, J. Med. Chem, 2018, 61(14) 6247-6260).

Также было показано, что подкласс глиоксамид-замещенных пирроламидных производных, также от Janssen Pharma, обладал активностью против ВГВ (WO2015/011281). Также был описан подобный класс глиоксамид-замещенных пирроламидов (Gilead Sciences) (WO2018/039531).

Подкласс сульфамойл- и оксалил-гетеробиарилов от Enanta Therapeutics также демонстрирует активность против ВГВ (WO2016/161268, WO2016/183266, WO2017/015451, WO2017/136403 и US20170253609).

Подкласс анилин-пиримидинов от Assembly Biosciences также демонстрирует активность против ВГВ (WO2015/057945, WO2015/172128). Подкласс конденсированных трициклов от Assembly Biosciences (дибензо-тиазепиноны, дибензо-дiazепиноны, дибензо-оксазепиноны) демонстрирует активность против ВГВ (WO2015/138895, WO2017/048950). Другая серия от Assembly Biosciences (WO2016/168619) также демонстрирует активность против ВГВ.

Серия циклических сульфамидов была описана в качестве модуляторов функции КБ ВГВ компанией Assembly Biosciences (WO2018/160878).

Компания Arbutus Biopharma раскрыла серию бензамидов для терапии ВГВ (WO2018/052967, WO2018/172852). Также раскрыты композиции и применение подобных соединений в комбинации с ингибитором CYP3A (WO2019/046287).

Также было показано, что низкомолекулярные бис-ANS действуют как молекулярный 'клин' и нарушают нормальную геометрию капсидного белка и формирование капсида (Zlotnick A et al. J. Virol. 2002, 4848).

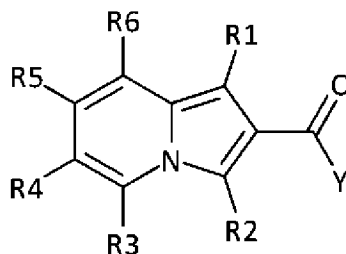
Проблемы, с которыми могут столкнуться противовирусные средства прямого действия против ВГВ, включают токсичность, мутагенность, недостаточную селективность, низкую эффективность, низкую биодоступность, низкую растворимость и сложность синтеза. Таким образом, существует потребность в дополнительных ингибиторах для лечения, облегчения или профилактики ВГВ, которые могут

преодолевать по меньшей мере один из таких недостатков или которые обладают дополнительными преимуществами, такими как повышенная эффективность или расширенное окно безопасности.

Введение таких терапевтических средств инфицированному вирусом гепатита В пациенту, в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами для лечения ВГВ или вспомогательными средствами, приведет к значительному снижению вирусной нагрузки, улучшенному прогнозу, уменьшению прогрессирования и/или улучшению индексов сероконверсии.

Сущность изобретения

В настоящем документе предоставлены соединения, полезные для лечения или профилактики инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта, а также промежуточные соединения, полезные для их получения. Объектом изобретения является соединение Формулы I:

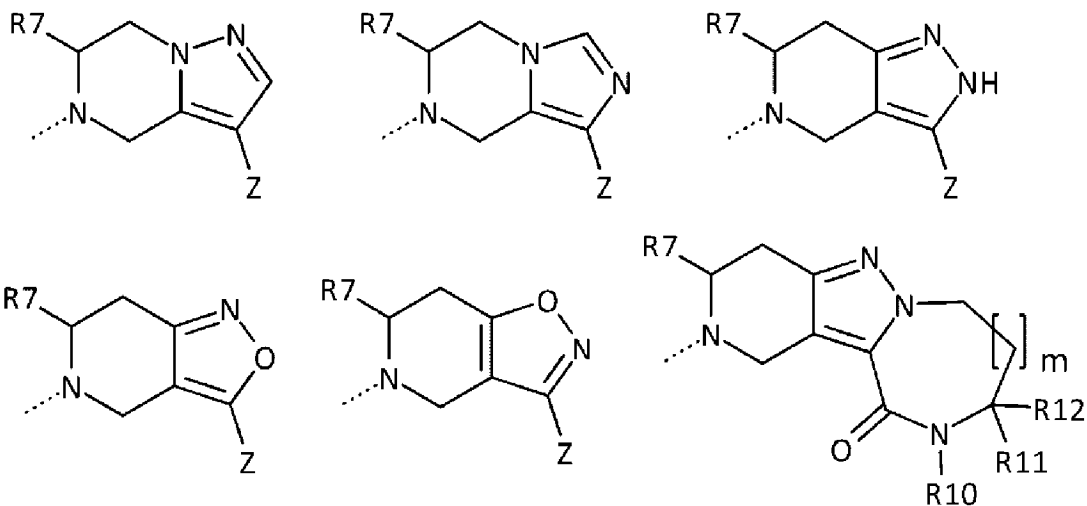


I

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил, триазолил, изоксазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH , CF_3 и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

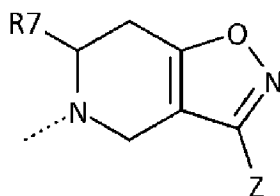
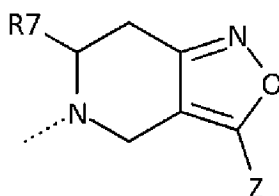
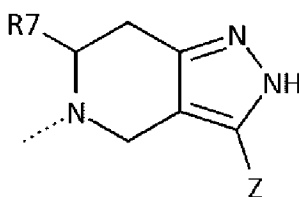
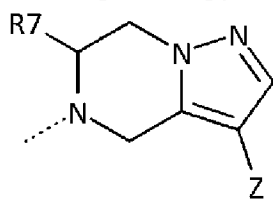
где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S.

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

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил, триазолил, изоксазолил и $C(=O)N(R)^a(R)^b$

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH , CF_3 и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

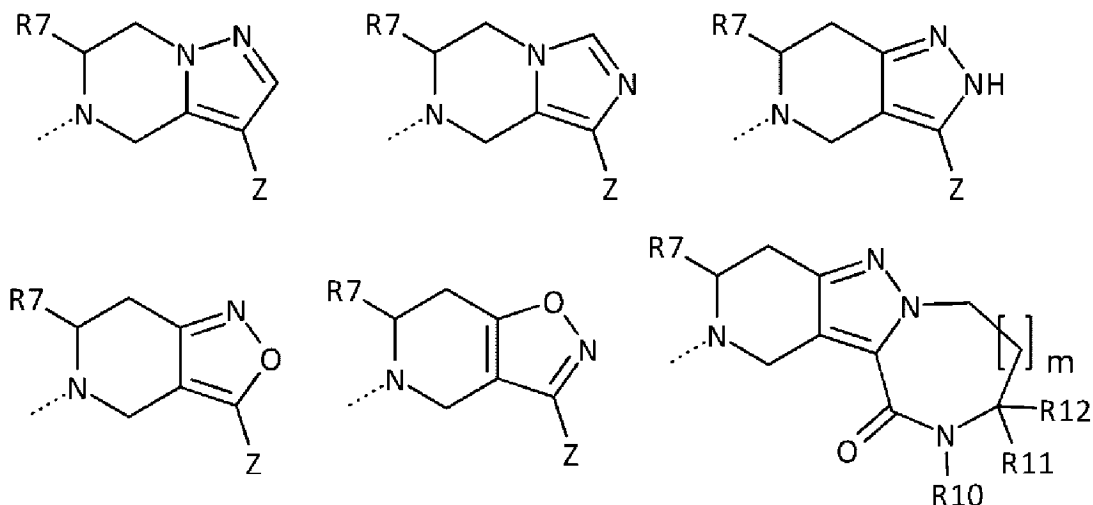
где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы I, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил,

тиазолил и $C(=O)N(R)^a(R)^b$

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил, необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

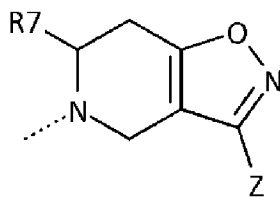
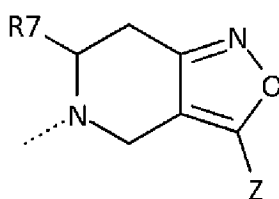
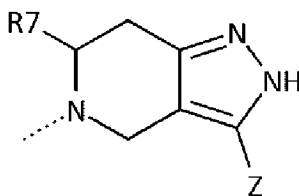
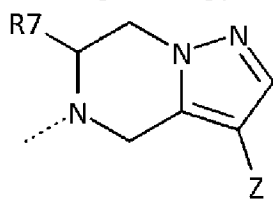
где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы I, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил,

тиазолил и $C(=O)N(R)^a(R)^b$

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

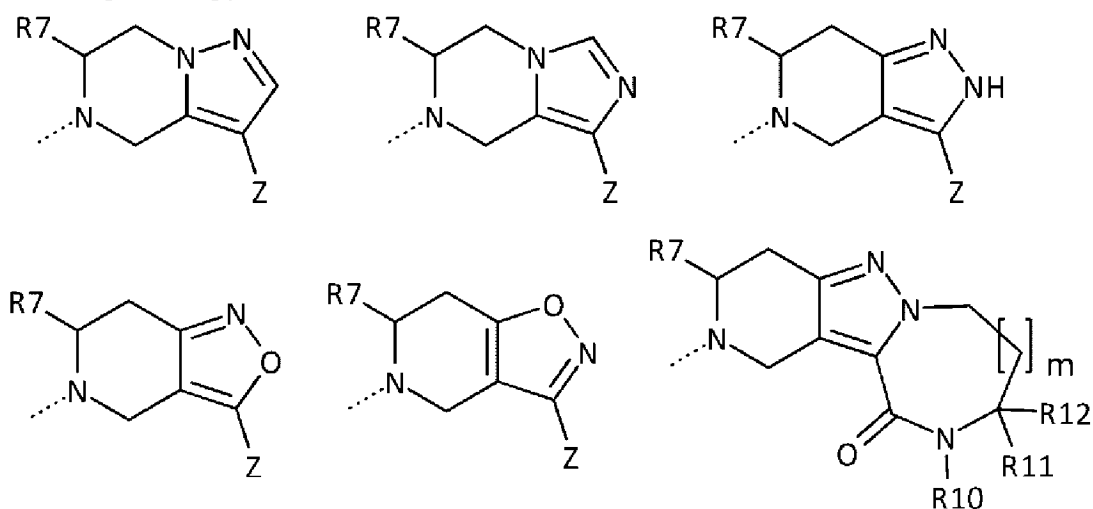
где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы I, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил и $C(=O)N(R)^a(R)^b$

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиазолил, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

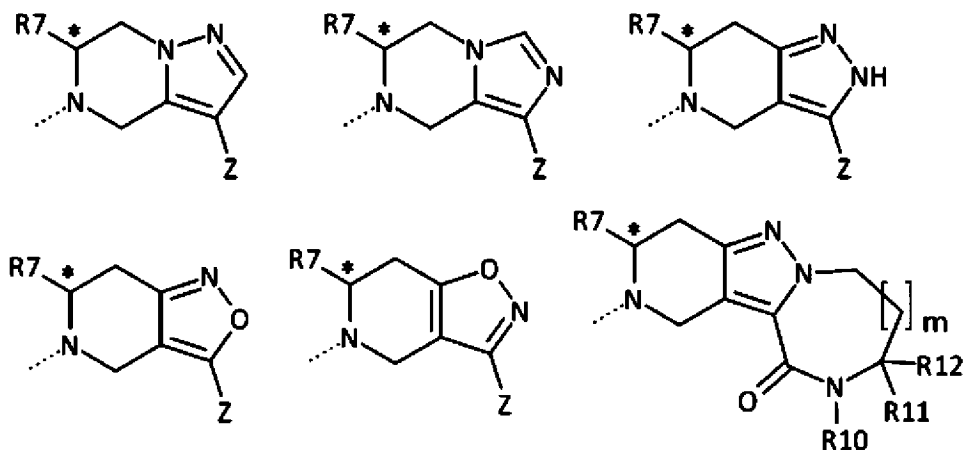
где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S.

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы I, в которой:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей:



- R7 представляет собой C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил и $C(=O)N(R)^a(R)^b$

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиазинилом, пиадазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиазолилом, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиадазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S.

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

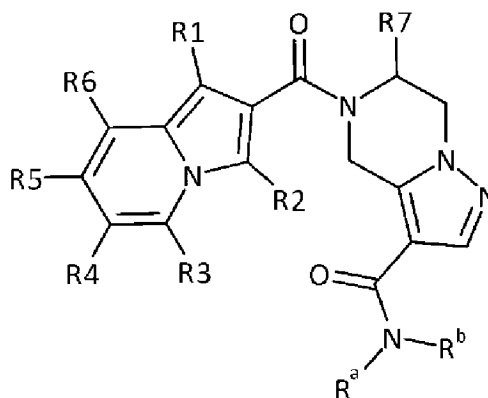
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IIa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в

профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



IIa

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IIa, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и

пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из ОН, галогена, карбокси и циано.

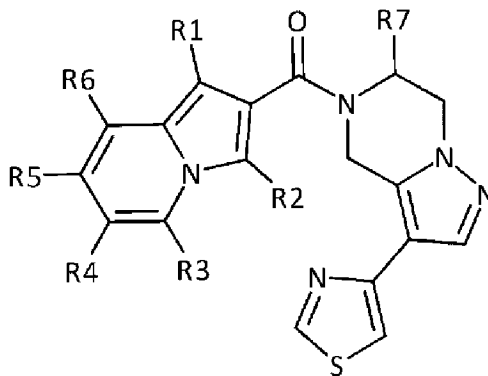
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Па или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Па или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы Па или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Па или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Пб или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



Пб

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Пб, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы,

включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

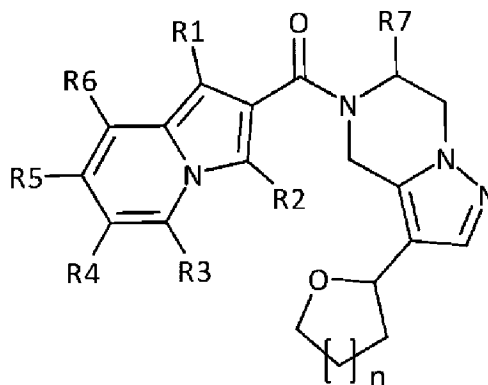
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы IIb или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Пс или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



IIc

В КОТОРОМ

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- n равно 0, 1, 2 или 3

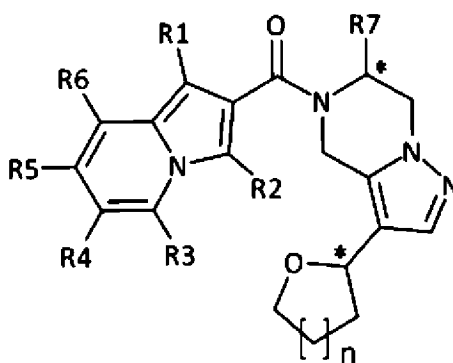
В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IIc, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- n равно 0, 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы Пс:



Пс

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3.

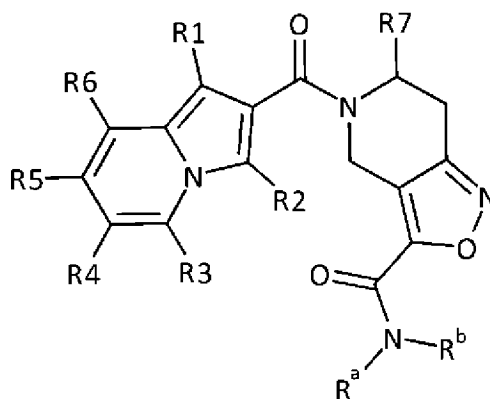
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Пс или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Пс или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы Пс или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Пс или фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Ша или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

**IIIa**

в котором

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R⁷ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилом, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IIIa, в котором:

- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R⁷ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилом, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо

выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

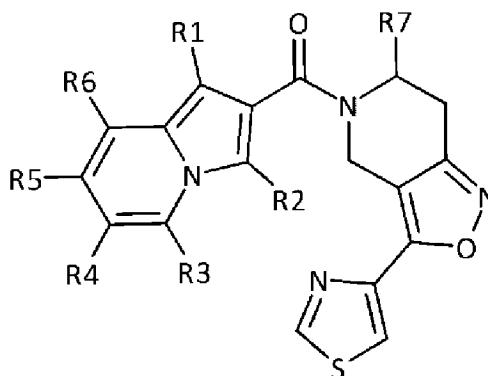
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Ша или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Ша или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы Ша или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Ша или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Шб или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



Шб

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Шб, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

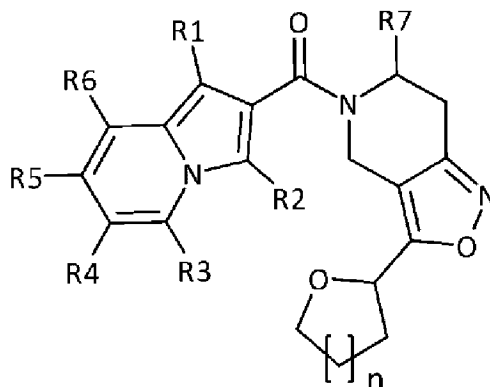
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IIIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



IIIc

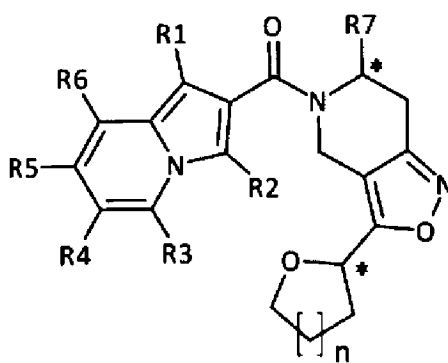
в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IIIc, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы IIIc:



IIIc

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3.

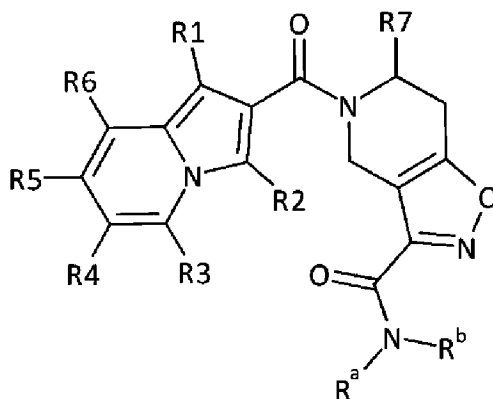
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IIIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



IVa

в котором

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R₇ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолином, изоксазолином, имидазолином, пиразолином, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IVa, в котором:

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ и R₆, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R₇ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолином, изоксазолином, имидазолином, пиразолином, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

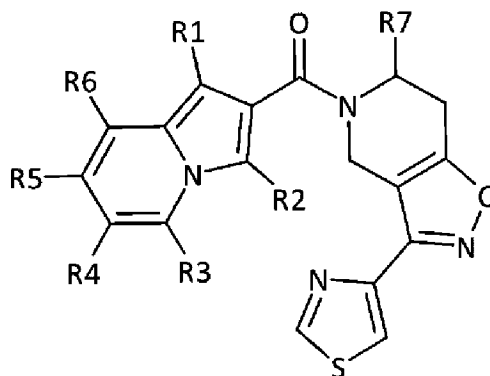
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая

композиция, содержащая соединение Формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы IVa или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IVa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



IVb

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IVb, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

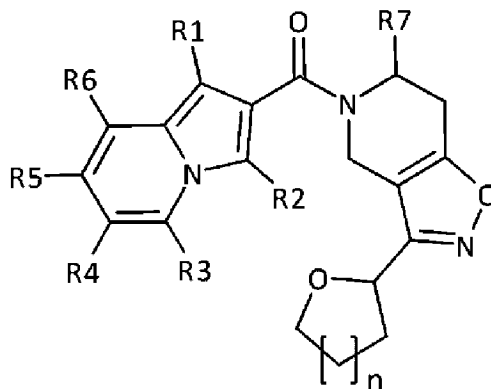
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения

инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IVb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IVc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



IVc

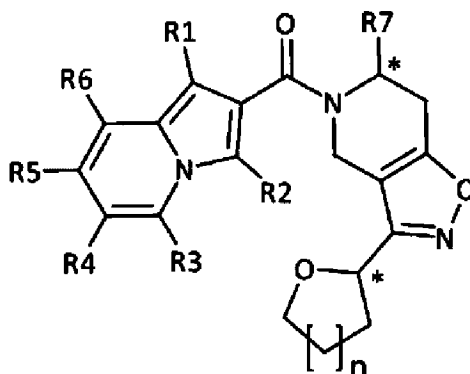
в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы IVc, в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы IVc:



IVc

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

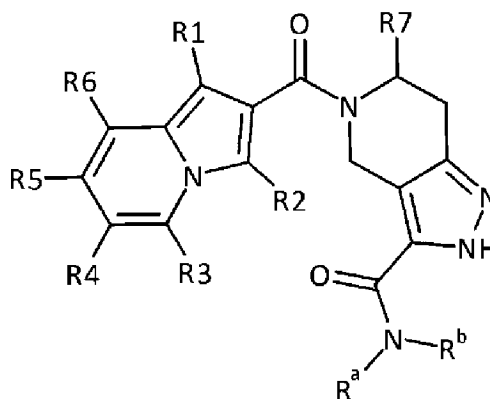
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы IVc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы IVc или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы IVc или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы IVc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Va или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



Va

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-

циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазинилом, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Va, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазинилом, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH_2OH , CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Va или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

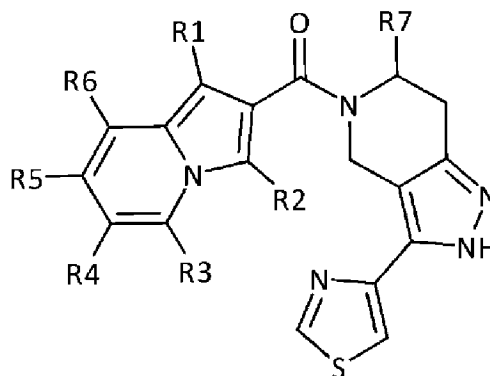
Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Va или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы Va или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Va

или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Vb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



Vb

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Vb, в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

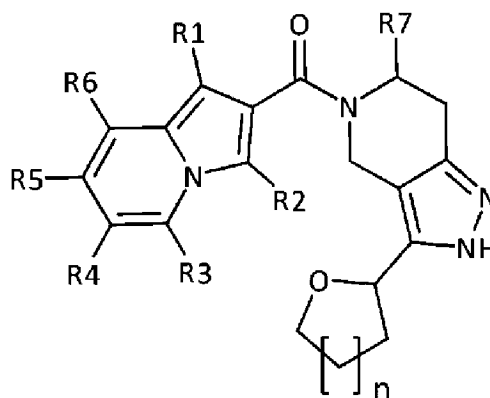
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Vb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Vb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы Vb или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Vb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Vc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



Vc

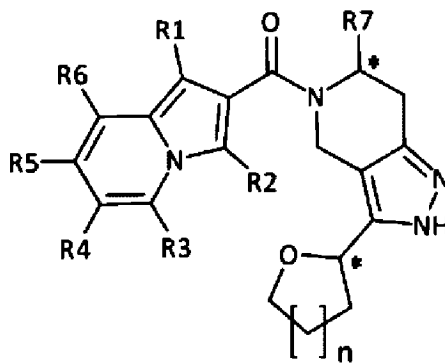
в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы Vc, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы Vc



Vc

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

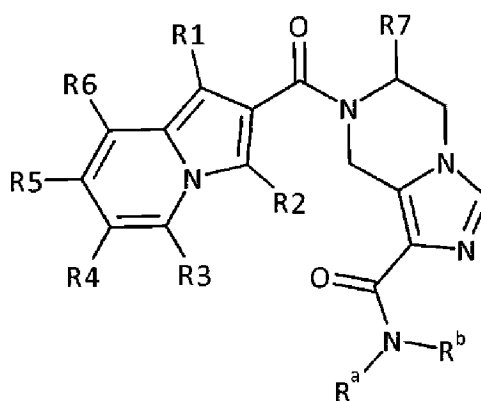
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы Vc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы Vc или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы Vc или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы Vc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VIa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



VIa

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилом, пиримидинилом, пиазинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCF₃, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH,

галогена, карбокси и циано.

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы VIa, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиазинилом, пиадазинилом, триазином, оксазолином, изоксазолином, имидазолином, пиазолином, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCNHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиадазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано.

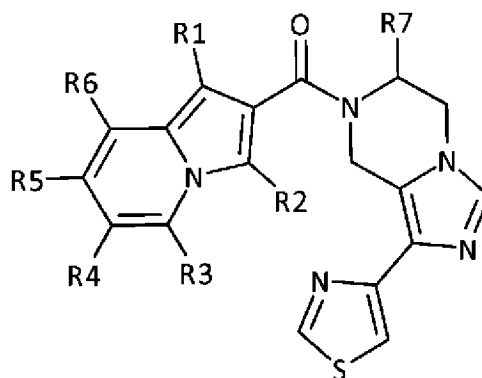
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы VIa или его фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы VIa или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VIa или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



VIb

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы VIb, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

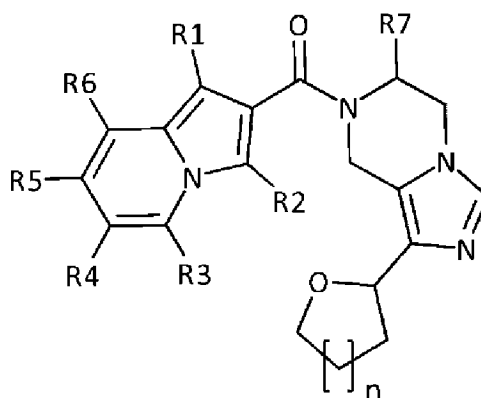
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы VIb или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы VIb или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VIb или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



VIc

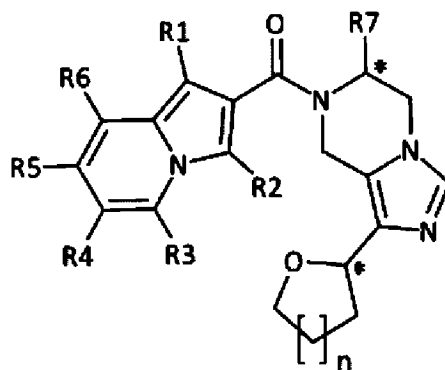
в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы VIc, в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы VIc:



VIc

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3

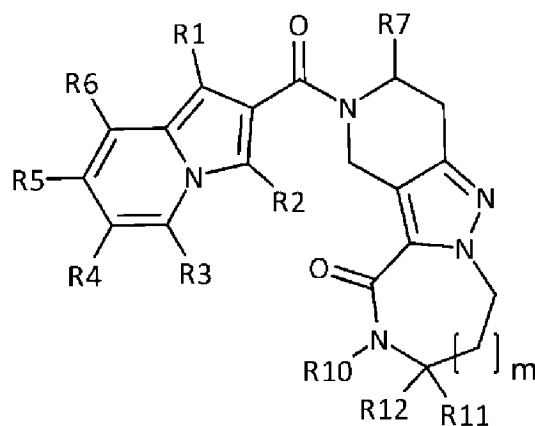
Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы VIc или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы VIc или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VIc или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.



VII

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- m равно 0, 1, 2 или 3

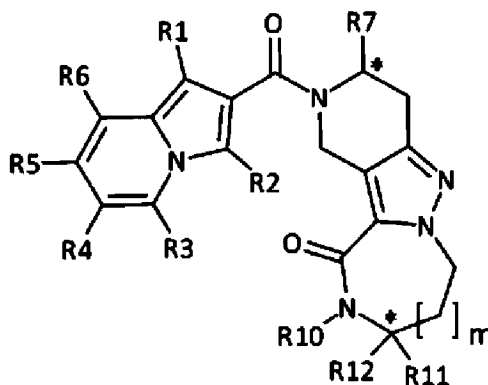
В одном варианте осуществления объектом изобретения является соединение Формулы VII, в котором:

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- m равно 0, 1, 2 или 3

В одном варианте осуществления объектом изобретения являются стереоизомеры соединения Формулы VII



VII

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- m равно 0, 1, 2 или 3

Одним из вариантов осуществления изобретения является соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Одним из вариантов осуществления изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Одним из вариантов осуществления изобретения является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы VII или его фармацевтически приемлемой соли согласно настоящему изобретению.

Другим вариантом осуществления изобретения является соединение Формулы VII или его фармацевтически приемлемая соль согласно изобретению для применения в

профилактике или лечении инфекции ВГВ у нуждающегося в этом субъекта.

В некоторых вариантах осуществления доза соединения согласно изобретению составляет от приблизительно 1 мг до приблизительно 2500 мг. В некоторых вариантах осуществления доза соединения согласно изобретению, применяемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет меньше чем приблизительно 10000 мг или меньше чем приблизительно 8000 мг, или меньше чем приблизительно 6000 мг, или меньше чем приблизительно 5000 мг, или меньше чем приблизительно 3000 мг, или меньше чем приблизительно 2000 мг, или меньше чем приблизительно 1000 мг, или меньше чем приблизительно 500 мг, или меньше чем приблизительно 200 мг, или меньше чем приблизительно 50 мг. Аналогично, в некоторых вариантах осуществления, доза второго соединения (т.е. другого лекарственного средства для лечения ВГВ), как описано в настоящем документе, составляет меньше чем приблизительно 1000 мг или меньше чем приблизительно 800 мг, или меньше чем приблизительно 600 мг, или меньше чем приблизительно 500 мг, или меньше чем приблизительно 400 мг, или меньше чем приблизительно 300 мг, или меньше чем приблизительно 200 мг, или меньше чем приблизительно 100 мг, или меньше чем приблизительно 50 мг, или меньше чем приблизительно 40 мг, или меньше чем приблизительно 30 мг, или меньше чем приблизительно 25 мг, или меньше чем приблизительно 20 мг, или меньше чем приблизительно 15 мг, или меньше чем приблизительно 10 мг, или меньше чем приблизительно 5 мг, или меньше чем приблизительно 2 мг, или меньше чем приблизительно 1 мг, или меньше чем приблизительно 0,5 мг, а также все возможные целые или дробные приращения указанных доз. Все вышеуказанные дозы относятся к суточным дозам на пациента.

В целом предусмотрено, что эффективное суточное количество противовирусного средства может составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг или от приблизительно 0,01 до приблизительно 30 мг/кг массы тела. Может быть целесообразным введение требуемой дозы в виде двух, трех, четырех или больше субдоз с соответствующими интервалами в течение дня. Указанные субдозы могут быть включены в единичные лекарственные формы, например, содержащие 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 лекарственную форму.

Соединения согласно изобретению могут, в зависимости от своей структуры, существовать в виде солей, сольватов или гидратов. Таким образом, изобретение также охватывает соли, сольваты или гидраты и их соответствующие смеси.

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

и/или диастереомеры.

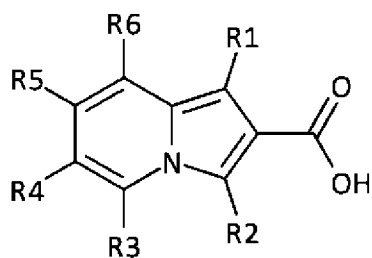
Объектом настоящего изобретения является соединение Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, VIc, VII или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или гидрат указанного соединения или фармацевтически приемлемая соль указанного сольвата или гидрата, или пролекарство указанного соединения или фармацевтически приемлемая соль указанного пролекарства, или сольват или гидрат указанного пролекарства, или фармацевтически приемлемая соль указанного сольвата или гидрата указанного пролекарства.

Объектом настоящего изобретения является соединение Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, VIc, VII или его фармацевтически приемлемая соль или сольват или гидрат указанного соединения, или фармацевтически приемлемая соль указанного сольвата или гидрата, или пролекарство указанного соединения, или фармацевтически приемлемая соль указанного пролекарства, или сольват или гидрат указанного пролекарства, или фармацевтически приемлемая соль указанного сольвата или гидрата указанного пролекарства, для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

Объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, VIc, VII или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат указанного соединения, или фармацевтически приемлемую соль указанного сольвата или гидрата, или пролекарство указанного соединения, или фармацевтически приемлемую соль указанного пролекарства, или сольват или гидрат указанного пролекарства, или фармацевтически приемлемую соль указанного сольвата или гидрата указанного пролекарства, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

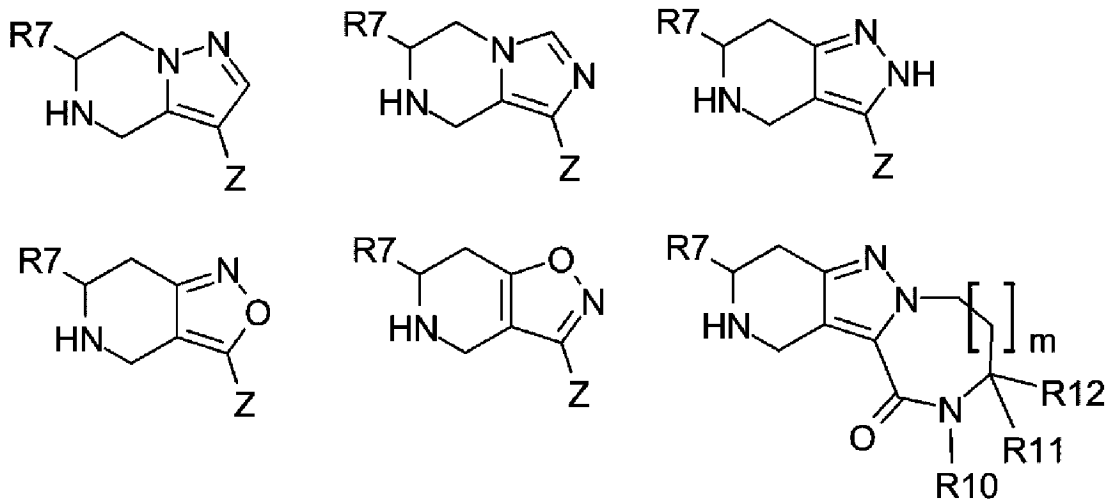
Объектом настоящего изобретения также является способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения Формулы I, IIa, IIb, IIc, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, Va, Vb, Vc, VIa, VIb, VIc, VII или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения, или фармацевтически приемлемой соли указанного сольвата или гидрата, или пролекарства указанного соединения, или фармацевтически приемлемой соли указанного пролекарства, или сольвата или гидрата указанного пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли указанного сольвата или гидрата указанного пролекарства.

Объектом настоящего изобретения также является способ получения соединений настоящего изобретения. Объектом изобретения, таким образом, является способ получения соединения Формулы I согласно настоящему изобретению в реакции соединения Формулы VIII:



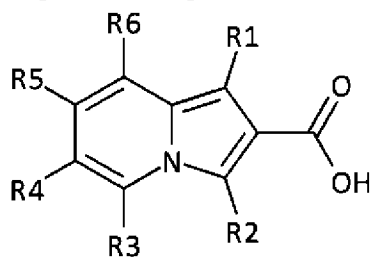
VIII

в котором R1, R2, R3, R4, R5 и R6 имеют определенное выше значение, с соединением, выбранным из



в котором R7, R10, R11, R12, m и Z имеют определенное выше значение.

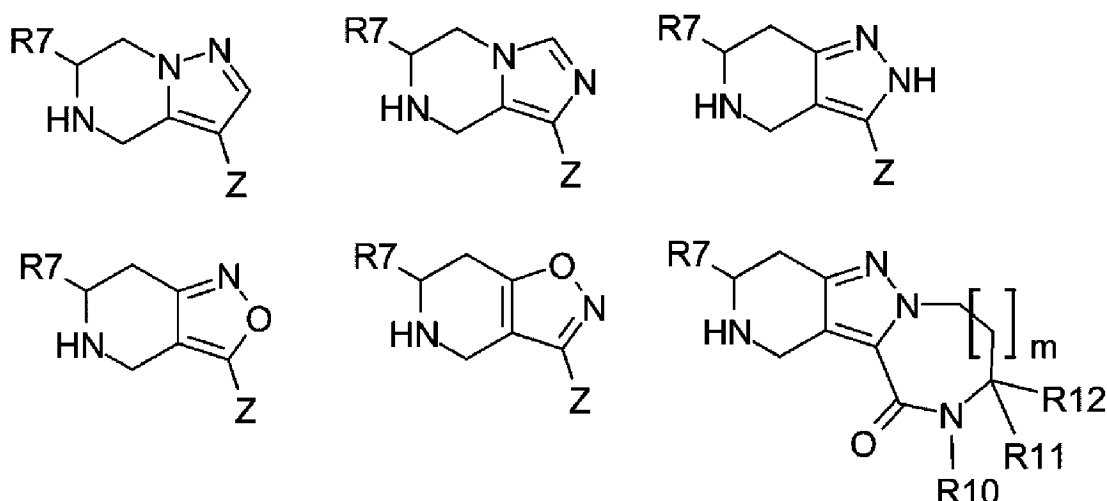
В одном варианте осуществления предоставлен способ получения соединения Формулы I согласно настоящему изобретению в реакции соединения Формулы VIII:



VIII

в котором

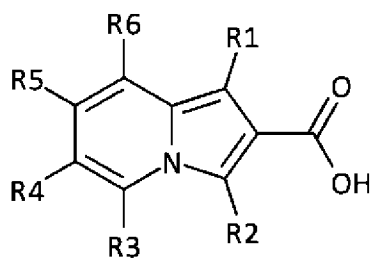
- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро с соединением, выбранным из:



в котором

- R⁷ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил, триазолил, изоксазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CF₃ и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано
- R¹⁰ выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R¹¹ и R¹² независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R¹¹ и R¹² необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- m равно 0, 1, 2 или 3.

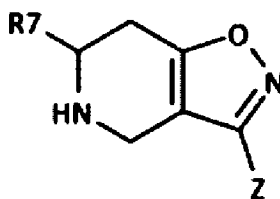
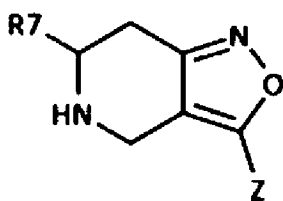
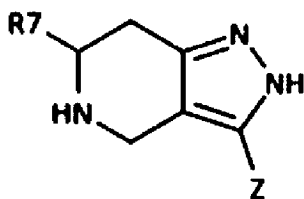
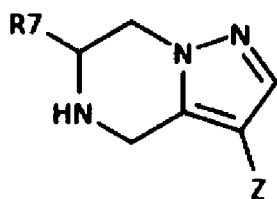
В одном варианте осуществления способ получения соединения Формулы I согласно настоящему изобретению в реакции соединения Формулы VIII:



VIII

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро с соединением, выбранным из:



в котором

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
 - Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил, триазолил, изоксазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CF₃ и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-

трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- m равно 0, 1, 2 или 3.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, используемым по всему тексту настоящего описания и в формуле изобретения, за исключением случаев иных ограничений в определенных случаях, индивидуально или в качестве части более обширной группы.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют такое же значение, которое обычно известно специалисту в области, к которой относится данное изобретение. Как правило, используемая в настоящем документе номенклатура и лабораторные методики в области культур клеток, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и обычно используются в данной области.

Используемые в настоящем описании формы единственного числа относятся к одному или больше чем одному (то есть по меньшей мере к одному) объекту. В качестве примера, "элемент" означает один элемент или больше одного элемента. Более того, использование термина "включающий", а также других форм, таких как "включает" и "включенный", не является ограничивающим.

При использовании в настоящем документе термин "модулятор сборки капсида" относится к соединению, которое нарушает, 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 инфекционности) или нарушает стабильность капсида, приводя к аберрантной морфологии капсида или аберрантной функции капсида. В одном варианте осуществления модулятор сборки капсида ускоряет сборку или разборку капсида, приводя к аберрантной морфологии капсида. В другом варианте осуществления модулятор сборки капсида взаимодействует (например, связывается на активном сайте, связывается на аллостерическом сайте или модифицирует и/или затрудняет фолдинг и т.п.) с главным белком сборки капсида (КБ ВГВ), нарушая сборку или разборку капсида. В еще одном варианте осуществления модулятор сборки капсида вызывает нарушение структуры или функции КБ ВГВ (например, способность КБ ВГВ собираться, разбираться, связываться с субстратом, сворачиваться в подходящую конформацию и т.п., что ослабляет вирусную инфекционность и/или вызывает гибель вируса).

При использовании в настоящем документе термин "лечение" определен как применение или введение терапевтического средства, т.е. соединения изобретения (отдельно или в комбинации с другим фармацевтическим средством), пациенту или

применение или введение терапевтического средства в ткань или клеточную линию (например, для диагностики или применений *ex vivo*), выделенную у пациента, который имеет инфекцию ВГВ, симптом инфекции ВГВ или вероятность развития инфекции ВГВ, с целью излечения, лечения, уменьшения тяжести, облегчения, изменения течения, устранения, снижения, улучшения или воздействия на инфекцию ВГВ, симптомы инфекции ВГВ или вероятность развития инфекции ВГВ. Такое лечение может быть специально адаптировано или изменено на основе знания, полученного из области фармакогеномики.

При использовании в настоящем документе термин "предупреждать" или "предупреждение" означает отсутствие развития нарушения или заболевания, если оно еще не произошло, или отсутствие дальнейшего развития нарушения или заболевания, если развитие нарушения или заболевания уже произошло. Также рассматривается способность предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с нарушением или заболеванием.

При использовании в настоящем документе термин "пациент", "индивидуум" или "субъект" относится к человеку или не относящемуся к человеку млекопитающему. Не относящиеся к человеку млекопитающие включают, например, сельскохозяйственных и домашних животных, таких как млекопитающие, например, овечьи, бычьи, свиные, кошачьи и мышинные. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум является человеком.

При использовании в настоящем документе термины "эффективное количество", "фармацевтически эффективное количество" и "терапевтически эффективное количество" относятся к нетоксичному, но достаточному количеству средства, которое обеспечивает требуемый биологический результат. Таким результатом может быть уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое требуемое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в любом индивидуальном случае может быть определено средним специалистом в данной области при использовании стандартных экспериментов.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к материалу, такому как носитель или разбавитель, который не подавляет биологическую активность или свойства соединения и относительно нетоксичен, т.е. материал можно вводить индивиду, не вызывая нежелательных биологических эффектов или без неблагоприятного взаимодействия с каким-либо из компонентов композиции, в которой он содержится.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем превращения присутствующей кислотной или основной группы в соответствующую солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения перечисленными, соли неорганических или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных

остатков, таких как карбоновые кислоты, и т.д. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группу, с помощью стандартных химических методов. Обычно такие соли могут быть получены при взаимодействии свободных кислотных или основных форм таких соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей можно найти в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences^{17th} ed. Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985 стр.1418 и в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), которые полностью включены в настоящий документ посредством отсылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению включают соли присоединения кислот, например, без ограничения перечисленными, соли соляной кислоты, бромоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, нафталиндисульфоновой кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, пропионовой кислоты, молочной кислоты, винной кислоты, яблочной кислоты, лимонной кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты и бензойной кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно изобретению также включают соли обычных оснований, например, без ограничения перечисленными, соли щелочных металлов (например, соли натрия и калия), соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция и магния) и соли аммония, полученные из аммиака или органических аминов, содержащих 1-16 атомов углерода, таких как этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин и аргинин, лизин, этилендиамин и N-метилпиперидин.

При использовании в настоящем документе термин "сольват" относится к соединениям, которые образуют комплекс в твердом или жидком состоянии при координационном взаимодействии с молекулами растворителя. Подходящие растворители включают, без ограничения, метанол, этанол, уксусную кислоту и воду. Гидраты являются особой формой сольватов, в которых координационное взаимодействие происходит с водой.

При использовании в настоящем документе термин "композиция" или "фармацевтическая композиция" относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применяемого в изобретении, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В уровне техники существует множество методик введения соединения, в том числе, без

ограничения, внутривенное, пероральное, аэрозольное, ректальное, парентеральное, глазное, ингаляционное и наружное введение.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергирующее вещество, суспендирующее вещество, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке соединения, применяемого в рамках изобретения, в организме или в организм пациента, 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 том смысле, что он должен быть совместимым с другими ингредиентами состава, включая применение соединения в рамках изобретения, и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: сахара, такие как лактозу, глюкозу и сахарозу; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлозу натрия, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; порошок трагаканта; солод, желатин, тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы и другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических составах.

При использовании в настоящем документе "фармацевтически приемлемый носитель" также включает любые возможные покрытия, противобактериальные и противогрибковые средства, а также вещества, задерживающие всасывание и т.п., которые совместимы с активностью соединения, применяемого в изобретении, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композиции также могут быть включены вспомогательные активные соединения. "Фармацевтически приемлемый носитель" может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, применяемого в изобретении. Другие дополнительные компоненты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, применяемого при практической реализации изобретения, известны из уровня техники и описаны, например, в справочнике Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985), который включен в настоящий документ посредством отсылки.

При использовании в настоящем документе термин "замещенный" означает, что

атом или группа атомов имеет замещенный водород, в качестве заместителя, присоединенного к другой группе.

При использовании в настоящем документе термин, "включающий" также охватывает вариант "состоящий из".

При использовании в настоящем документе термин "алкил", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не предусмотрено иное, углеводород с нормальной или разветвленной цепью, содержащий указанное количество атомов углерода (т.е. C1-C6-алкил означает один - шесть атомов углерода), и включает нормальные и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. Кроме того, термин "алкил" отдельно или в качестве части другого заместителя, также может означать C1-C3 углеводород с нормальной цепью, который замещен C3-C5-карбоциклическим кольцом. Примеры включают (циклопропил)метил, (циклобутил)метил и (циклопентил)метил. Во избежание неопределенности следует уточнить, что в случаях, когда в группе присутствуют две алкильных группы, алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем документе термин "алкенил" означает моновалентную группу, полученную из углеводородной группы, содержащей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь с E или Z стереохимией. Двойная связь может быть или может не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C2-C8-алкенил) включают, без ограничения, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил. Во избежание неопределенности следует уточнить, что в случаях, когда в группе присутствуют две алкенильных группы, алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем документе C2-C6-алкинильная группа представляет собой нормальную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, например, C2-C4 алкинильную группу, содержащую от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают $-C\equiv CH$ или $-CH_2-C\equiv C$, а также 1- и 2-бутини́л, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил и 5-гексинил. Во избежание неопределенности следует уточнить, что в случаях, когда в группе присутствуют две алкинильных группы, они могут быть одинаковыми или разными.

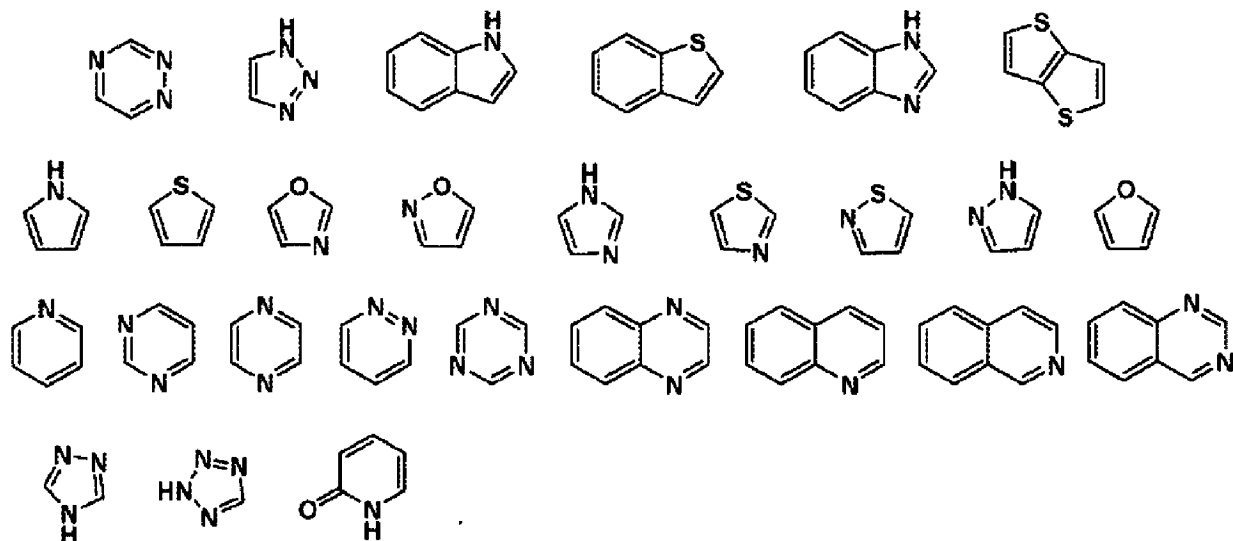
При использовании в настоящем документе термин "галоген", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно фтор или хлор. Во избежание неопределенности следует уточнить, что в случаях, когда в группе присутствуют две галогеновых группы, они могут быть одинаковыми или разными.

При использовании в настоящем документе C1-C6-алкоксигруппа или C2-C6-алкенилоксигруппа, как правило, представляет 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.

При использовании в настоящем документе термин "арил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, карбоциклическую ароматическую систему, содержащую одно или больше колец (как правило, одно, два или три кольца), где такие кольца могут быть соединены друг с другом через мостик, как бифенил, или могут быть конденсированными, такими как нафталин. Примеры арильных групп включают фенил, антрацил и нафтил. Предпочтительными примерами является фенил (например, C6-арил) и бифенил (например, C12-арил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от шести до шестнадцати атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат от шести до двенадцати атомов углерода (например, C6-C12-арил). В некоторых вариантах осуществления арильные группы содержат шесть атомов углерода (например, C6-арил).

При использовании в настоящем документе термины "гетероарил" и "гетероароматический" относятся к гетероциклу, имеющему ароматический характер, содержащему одно или больше колец (как правило, одно, два или три кольца). Гетероарильные заместители могут быть определены количеством атомов углерода, например, C1-C9-гетероарил указывает на количество атомов углерода, содержащихся в гетероарильной группе, без включения количества гетероатомов. Например, C1-C9-гетероарил будет включать еще один - четыре гетероатома. Полициклический гетероарил может включать одно или больше частично насыщенных колец. Неограничивающие примеры гетероариллов включают:



Дополнительные неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиазинил, пиримидинил (включая, например, 2- и 4-пиримидинил), пиридазинил, тиенил, фурил, пирролил (включая, например, 2-пирролил), имидазолил, тиазолил-оксазолил, пиазолил (включая, например, 3- и 5-пиазолил), изотиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил. Неограничивающие примеры

полициклических гетероциклов и гетероариллов включает 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-нафтиридирил, 1,4-бензодиоксанил, кумарин, дигидрокумарин, 1,5-нафтиридирил, 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, тиоксантинил, карбазолил, карболинил, акридинил, пирролизидинил и хинолизидинил.

При использовании в настоящем документе термины "пиридил", "пиримидинил", "пиразинил", "пиридазинил", "триазинил", "оксазолил", "изоксазолил", "имидазолил" и "пиразолил", при использовании отдельно или в комбинации с одним или больше другими терминами, охватывают, если не указано иное, соответствующие позиционные изомеры.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный пиридил включает 2-пиридил, 3-пиридил и 4-пиридил. Примеры замещенного пиридила включают указанный 2-пиридил, где дополнительные замены могут присутствовать в 3, 4, 5 или 6 положениях. Другие примеры замещенного пиридила также включают указанный 3-пиридил, где дополнительные замены могут присутствовать в положениях 2, 4, 5 или 6, и указанный 4-пиридил, где дополнительные замены могут присутствовать в положениях 2, 3, 5 или 6.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный пиримидинил включает 2-пиримидинил, 4-пиримидинил и 5-пиримидинил. Примеры замещенного пиримидинила включают указанный 2-пиримидинил, где дополнительные замены присутствуют в положениях 4, 5 или 6. Примеры замещенного пиримидинила также включают указанный 4-пиримидинил, где дополнительные замены присутствуют в положениях 2, 5 или 6. Примеры замещенного пиримидинила также включают указанный 5-пиримидинил, где дополнительные замены присутствуют в положениях 2, 4 или 6.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный пиразинил представляет собой 2-пиразинил. Примеры замещенного пиразинила включают указанный 2-пиримидинил, где дополнительные замены присутствуют в положениях 3, 5 или 6.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный пиридазинил представляет собой 3-пиридазинил. Примеры замещенного пиразинила включают указанный 3-пиримидинил, где дополнительные замены присутствуют в положениях 4, 5 или 6.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный триазинил представляет собой 2-триазинил. Замещенный триазинил представляет собой указанный 2-триазинил с дополнительными заменами в положениях 4 или 6.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный оксазолил включает 2-оксазолил и 4-оксазолил. Замещенный оксазолил представляет собой либо

указанный 2-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 4 или 5, либо указанный 4-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 2 или 5.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный изоксазолил включает 3-изоксазолил и 4-изоксазолил. Замещенный изоксазолил представляет собой либо указанный 3-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 4 или 5, или указанный 4-оксазолил с дополнительными заменами в положениях 3 или 5.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный триазолил включает 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил и 1,3,4-триазолил.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный имидазолил включает 2-имидазолил и 4-имидазолил. Замещенный представляет собой либо указанный 2-имидазолил с дополнительными заменами в положениях N1, N3, 4 или 5, при условии, что может быть замещен только один из N1 и N3, или указанный 4-имидазолил с дополнительными заменами в положениях N1, 2, N3 или 5, при условии, что может быть замещен только один из N1 и N3.

При использовании в настоящем документе незамещенный указанный пиразолил включает 3-пиразолил и 4-пиразолил. Замещенный пиразолил представляет собой либо указанный 3-пиразолил с дополнительными заменами в положениях N1, N2, 4 или 5, при условии, что может быть замещен только один из N1 и N2, или указанный 4-пиразолил с дополнительными заменами в положениях N1, N2, 3 или 5, при условии, что может быть замещен только один из N1 и N2.

При использовании в настоящем документе термин "галогеналкил", как правило, представляет собой указанную алкильную, алкенильную, алкокси или алкеноксигруппу, соответственно, в которой любой один или больше атомов углерода замещены одним или больше указанными атомами галогена, как определено выше. Галогеналкил охватывает моногалогеналкильный, дигалогеналкильный и полигалогеналкильный радикалы. Термин "галогеналкил" включает, без ограничения, фторметил, 1-фторэтил, дифторметил, 2,2-дифторэтил, 2,2-дифторпропил, 2,2,2-трифторэтил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, дифторметокси и трифторметокси.

При использовании в настоящем документе C1-C6-гидроксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, которая замещена одной или больше гидроксигруппами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя гидроксильными группами. Предпочтительно она замещена одной гидроксигруппой.

При использовании в настоящем документе C1-C6-аминоалкильная группа представляет собой указанную C1-C6 алкильную группу, которая замещена одной или больше аминогруппами. Как правило, она замещена одной, двумя или тремя аминогруппами. Предпочтительно она замещена одной аминогруппой.

При использовании в настоящем документе термин "карбокси", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы $C(=O)OH$.

При использовании в настоящем документе термин "сложный эфир карбоновой

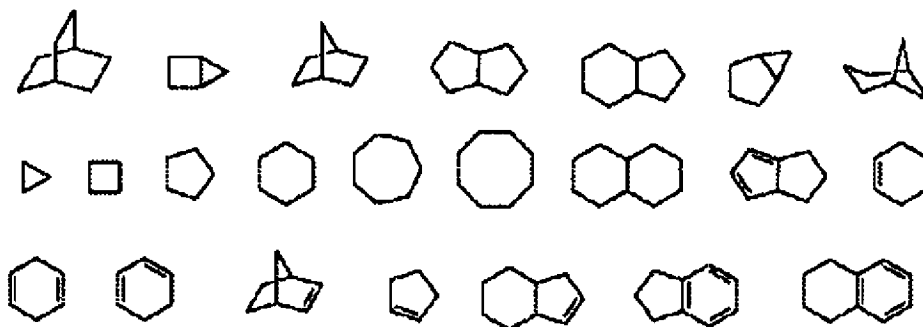
кислоты", отдельно или в качестве части другого заместителя, означает, если не указано иное, группу формулы $C(=O)OX$, где X выбран из группы, состоящей из C1-C6-алкила, C3-C7-циклоалкила и арила.

При использовании в настоящем документе C1-C4-карбоксиалкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную указанной карбоксигруппой.

При использовании в настоящем документе C1-C4-карбоксамидоалкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную замещенной или незамещенной карбоксамидной группой.

При использовании в настоящем документе C1-C4 ацилсульфонамидоалкильная группа представляет собой указанную C1-C4 алкильную группу, замещенную ацилсульфонамидной группой общей формулы $C(=O)NHSO_2CH_3$ или $C(=O)NHSO_2$ -с-Pr.

При использовании в настоящем документе термин "циклоалкил" относится к моноциклической или полициклической неароматической группе, в которой каждый из атомов, образующих кольцо (т.е. скелетные атомы), является атомом углерода. В одном варианте осуществления циклоалкильная группа является насыщенной или частично ненасыщенной. В другом варианте осуществления циклоалкильная группа сконденсирована с ароматическим кольцом. Циклоалкильные группы включают группы, содержащие 3-10 атомов в кольце (C3-C10-циклоалкил), группы, содержащие 3-8 атомов в кольце (C3-C8-циклоалкил), группы, содержащие 3-7 атомов в кольце (C3-C7-циклоалкил), и группы, содержащие 3-6 атомов в кольце (C3-C6-циклоалкил). Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, следующие группы:

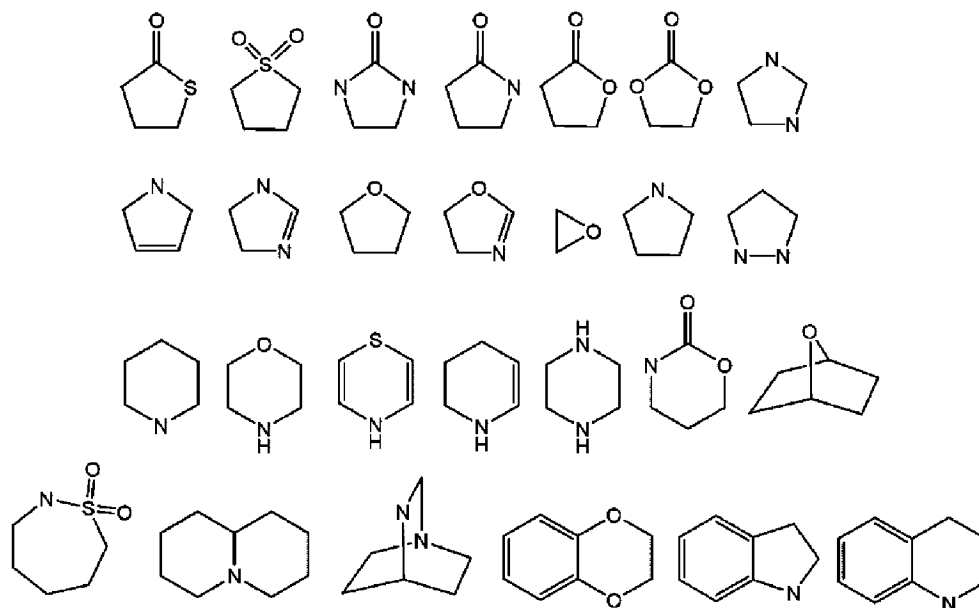


Моноциклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкилы включают, без ограничения перечисленными, тетрагидронафтил, инданил и тетрагидропентален. Полициклические циклоалкилы включают адамантин и норборнан. Термин циклоалкил включает "ненасыщенные неароматические карбоциклильные" или "неароматические ненасыщенные карбоциклильные" группы, которые относятся к неароматическому карбоциклу, как определено в настоящем документе, который содержит по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь или одну углерод-углеродную тройную связь.

При использовании в настоящем документе термин "галоген-циклоалкил", как

правило, представляет собой указанный циклоалкил, в котором любой один или больше атомов углерода замещены один или больше указанными атомами галогена, как определено выше. Галоген-циклоалкил охватывает моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Галоген-циклоалкил охватывает 3,3-дифтор-циклобутил, 3-фторциклобутил, 2-фторциклобутил, 2,2-дифторциклобутил и 2,2-дифторциклопропил.

При использовании в настоящем документе термин "гетероциклоалкил" и "гетероциклил" относятся к гетероалициклической группе, содержащей одно или больше колец (как правило, одно, два или три кольца), которая содержит один - четыре гетероатома в кольце, каждый из которых выбран из кислорода, серы и азота. В одном варианте осуществления каждая гетероциклильная группа содержит от 3 до 10 атомов в кольцевой системе, при условии, что кольцо указанной группы не содержит два смежных атома кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклильная группа имеет конденсированную бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, опять же, при условии, что кольцо указанной группы не содержит два смежных атома кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклильная группа имеет мостиковую бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, опять же, при условии, что кольцо указанной группы не содержит два смежных атома кислорода или серы. В одном варианте осуществления каждая гетероциклильная группа имеет спиро-бициклическую кольцевую систему с 3-10 атомами в кольцевой системе, опять же, при условии, что кольцо указанной группы не содержит два смежных атома кислорода или серы. Гетероциклильные заместители могут быть альтернативно определены количеством атомов углерода, например, C2-C8-гетероциклил указывает на количество атомов углерода, содержащихся в гетероциклической группе без включения количества гетероатомов. Например, C2-C8-гетероциклил будет включать дополнительные один - четыре гетероатома. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа сконденсирована с ароматическим кольцом. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа сконденсирована с гетероарильным кольцом. В одном варианте осуществления гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, и атом азота необязательно может быть четвертичным. Гетероциклическая система может быть присоединена, если не указано иное, по любому гетероатому или атому углерода при образовании стабильной структуры. Пример 3-членной гетероциклильной группы включает, без ограничения, азиридин. Примеры 4-членной гетероциклоалкильной группы включают, без ограничения, азетидин и бета-лактамы. Примеры 5-членной гетероциклильной группы включают, без ограничения, пирролидин, оксазолидин и тиазолидиндион. Примеры 6-членных гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, пиперидин, тетрагидрооксазин, пиперазин, N-ацетилпиперазин и N-ацетилморфолин. Другими неограничивающими примерами гетероциклильных групп являются следующие:



Примеры гетероциклов включают моноциклические группы, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиеган, пирролидин, пирролин, пиразолидин, имидазолин, диоксолан, сульфолан, 2,3-дигидрофуран, 2,5-дигидрофуран, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиофан, пиперидин, 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-дигидропиридин, пиперазин, тетрагидрооксазин, тиоморфолин, пиран, 2,3-дигидропиран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан, гомопиперазин, гомопиперидин, 1,3-диоксепан, 4,7-дигидро-1,3-диоксепин и гексаметиленоксид. Термины "С3-С7-гетероциклоалкил" включают, 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.

При использовании в настоящем документе термин "ароматический" относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или больше полиненасыщенными кольцами, и имеющему ароматический характер, т.е. содержащему $(4n+2)$ делокализованные π (пи)-электроны, где n является целым числом.

При использовании в настоящем документе термин "ацил", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, алкильную, циклоалкильную, гетероциклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, соединенную через карбонильную группу.

При использовании в настоящем документе термины "карбамоил" и "замещенный карбамоил", используемые отдельно или в комбинации 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 осуществления заместители азота будут соединены с образованием гетероциклильного кольца, как определено выше.

При использовании в настоящем документе термин "циано", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, атом азота, связанный тройной связью с атомом углерода, где атом углерода далее присоединен

к другому атому ($-C\equiv N$).

При использовании в настоящем документе термин "нитро", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, атом азота, связанный с двумя атомами кислорода, где атом азота далее присоединен к другому атому ($-NO_2$).

При использовании в настоящем документе термин "амино", используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, означает, если не указано иное, атом азота, связанный одинарной связью с двумя атомами водорода, где атом азота далее присоединен к другому атому ($-NH_2$).

Термин "пролекарство" относится к предшественнику лекарственного средства, который представляет собой соединение, которое при введении пациенту должно подвергаться химическому превращению в результате метаболических процессов, прежде чем стать активным фармакологическим средством. Иллюстративными пролекарствами соединений формулы I являются сложные эфиры и амиды, предпочтительно сложные алкиловые эфиры жирных кислот. Составы пролекарств в данном случае включают все вещества, которые образуются в результате простого превращения, включая гидролиз, окисление или восстановление, осуществляемое ферментативно, метаболически или любым другим способом. Подходящее пролекарство содержит, например, вещество общей формулы I, связанное через ферментативно расщепляемый линкер (например, карбаматную, фосфатную, N-гликозидную или дисульфидную группу) с веществом, улучшающим растворение (например, тетраэтиленгликолем, сахарами, муравьиной кислотой или глюкуроновой кислотой и т.д.). Такое пролекарство соединения согласно изобретению можно вводить пациенту, и это пролекарство может превращаться в вещество общей формулы I, с получением требуемого фармакологического эффекта.

Примеры

Далее изобретение описано со ссылкой на следующие Примеры. Эти Примеры представлены исключительно в целях иллюстрации, и изобретение не ограничивается этими Примерами, а охватывает все изменения, которые очевидны в результате представленного в настоящем документе описания.

Требуемые замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты могут быть получены различными способами; основные используемые пути представлены на Схемах 1-3. Квалифицированному химику будет очевидно, что существуют другие методики, которые также позволят получить такие промежуточные соединения.

Замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты могут быть получены в реакции Мориты-Бейлиса-Хиллмана с соответствующим образом замещенными пиридин-2-карбальдегидами, как показано на Схеме 1.

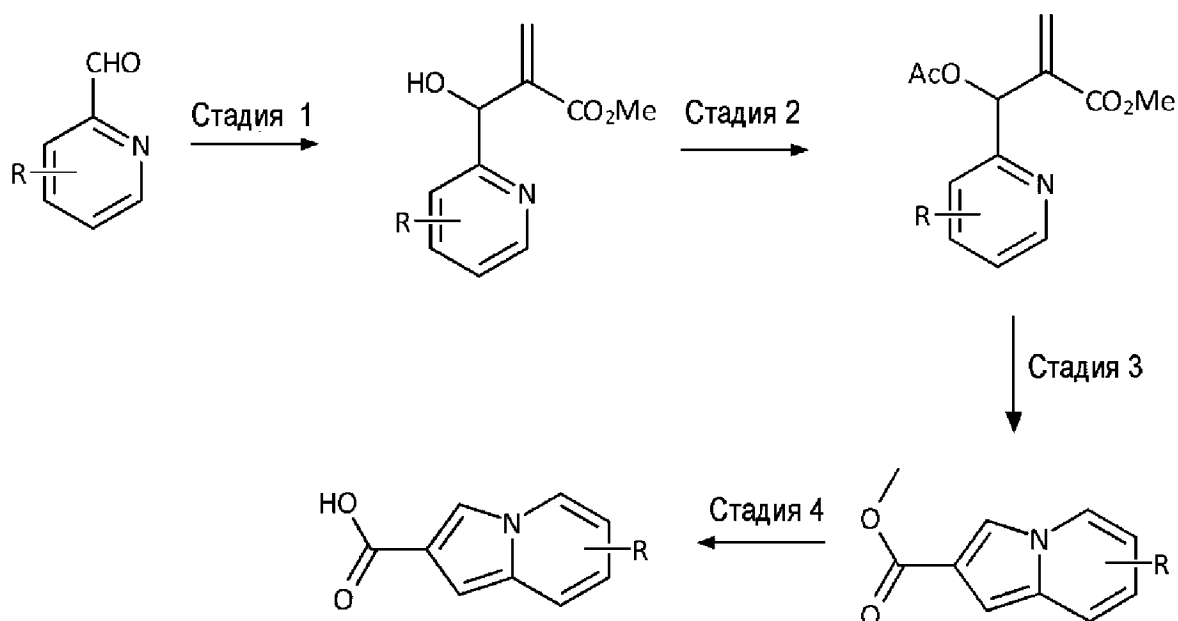


Схема 1: Синтез Мориты-Бейлиса-Хиллмана индолизин-2-карбоновых кислот

В Стадии 1 Схемы 1 соответствующим образом функционализированный пиридин-2-карбальдегид подвергают реакции с метилпроп-2-еноатом (метилакрилатом) и третичным амином, например, 1,4-дизабицикло[2.2.2]октаном (DABCO), с получением аддукта Мориты-Бейлиса-Хиллмана. Затем в Стадии 2 этот аддукт подвергают ацилированию, например, уксусным ангидридом, с получением сложного эфира, который затем циклизируют при нагревании в Стадии 3, с получением сложного эфира индолизин-2-карбоновой кислоты. Гидролиз сложного эфира в Стадии 4, например, водным гидроксидом натрия, дает требуемую индолизин-2-карбоновую кислоту.

Замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты также могут быть получены в реакции Чичибабина при использовании соответствующим образом функционализированных 2-метил-пиридинов (2-пиколинов), как показано на Схеме 2.

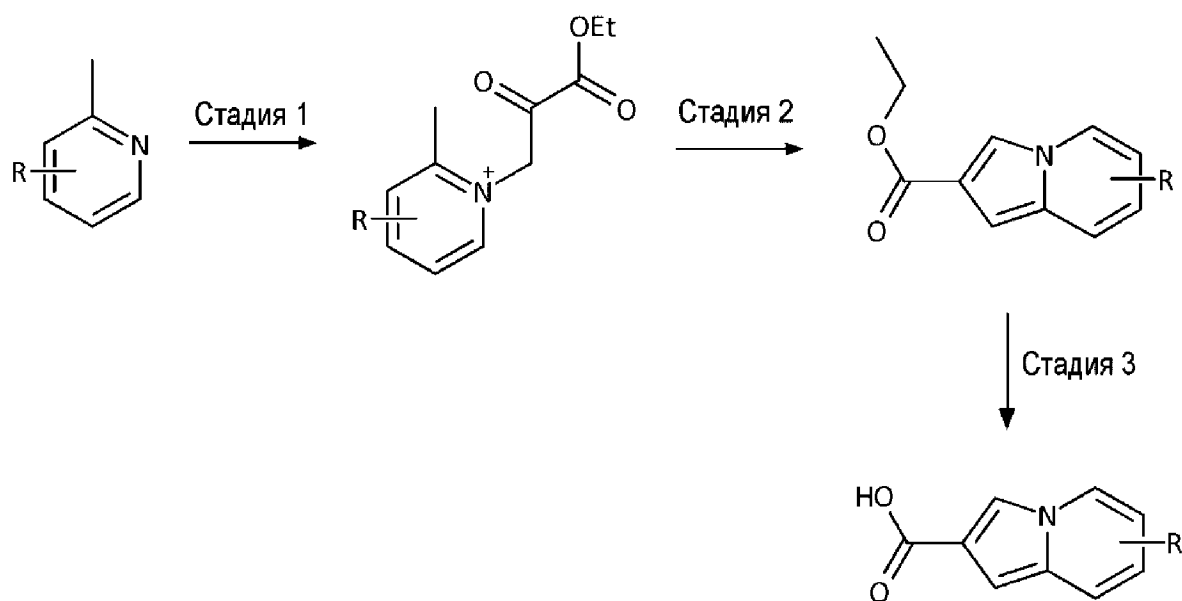


Схема 2: Синтез индолизин-2-карбоновых кислот по Чичибабину

В Стадии 1 Схемы 2 соответствующим образом функционализированный 2-метил-пиридин (пиколин) подвергают реакции со сложным эфиром бромпировиноградной кислоты, например этилбромпируватом (как изображено) или трет-бутил-3-бром-2-оксопропионатом, с получением соли пиридиния. Затем этот аддукт циклизируют в основных условиях в Стадии 2, например, карбонатом цезия, с получением сложного эфира индолизина. Гидролиз сложного эфира карбоновой кислоты в Стадии 3, например, водным гидроксидом натрия, дает требуемую индолизин-2-карбоновую кислоту.

Замещенные индолизин-2-карбоновые кислоты также могут быть получены путем функционализации соответствующим образом замещенного индолизина, как показано на Схеме 3.

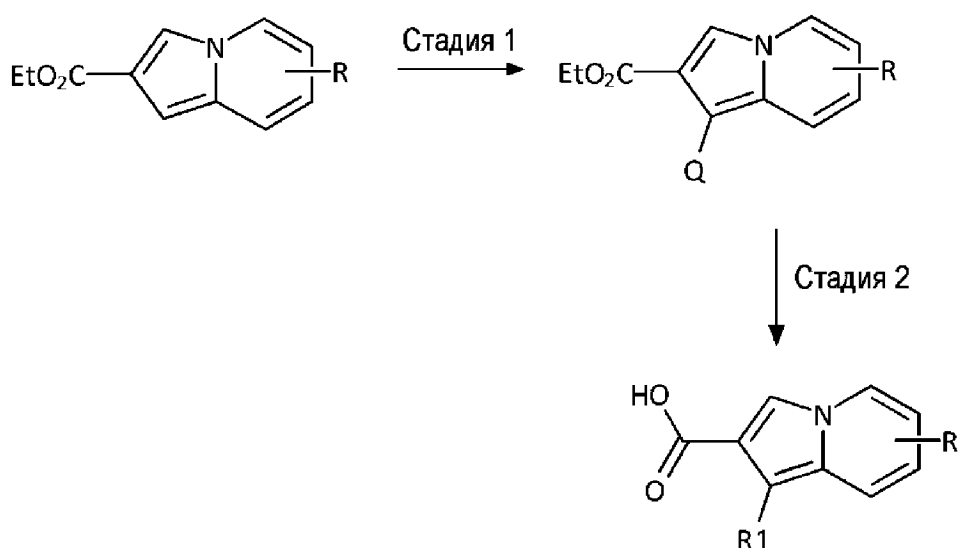


Схема 3: Дополнительный синтез индолизин-2-карбоновых кислот

В Стадии 1 Схемы 3 соответствующим образом функционализированный индолизин подвергают реакции с формилирующим или галогенирующим агентом, например, N-бром-сукцинимидом или бромом, с получением замещенного индолизина. Затем этот аддукт может быть дополнительно функционализирован с помощью способов, известных в данной области, в Стадии 2, например, металлирования-гашения, катализируемой палладием реакции кросс-сочетания или реакции Виттига. Гидролиз сложного эфира карбоновой кислоты в Стадии 3, например, водным гидроксидом натрия, дает индолизин-2-карбоновую кислоту.

Модуляторы кор-белка ВГВ могут быть получены различными способами. На Схемах 4-19 представлены основные пути, используемые для их получения в рамках настоящей заявки. Химику, квалифицированному в данной области, будет очевидно, что существуют другие методики, которые также позволяют получать такие промежуточные соединения и Примеры.

В другом варианте осуществления соединения Формулы I могут быть получены, как показано на Схеме 4 ниже.



Схема 4: Синтез соединений Формулы I

Карбоновую кислоту, описанную на Схеме 4, амидируют в Стадии 1 методами, известными в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы I.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Па могут быть получены, как показано на Схеме 5.

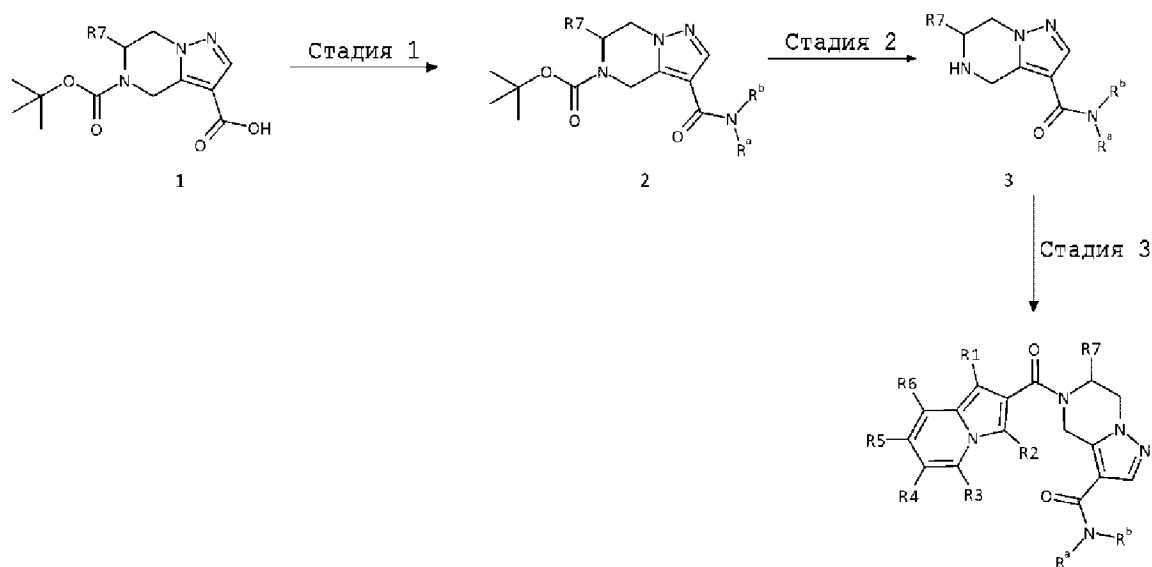


Схема 5: Синтез соединений Формулы Па

Соединение 1, описанное на Схеме 5, в Стадии 1 подвергают сочетанию с амином при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединения с общей структурой 2. Защитную группу азота в соединении 2 на Схеме 5 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 3. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, приводит к соединениям Формулы Па.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Пб могут быть получены, как показано на Схеме 6.

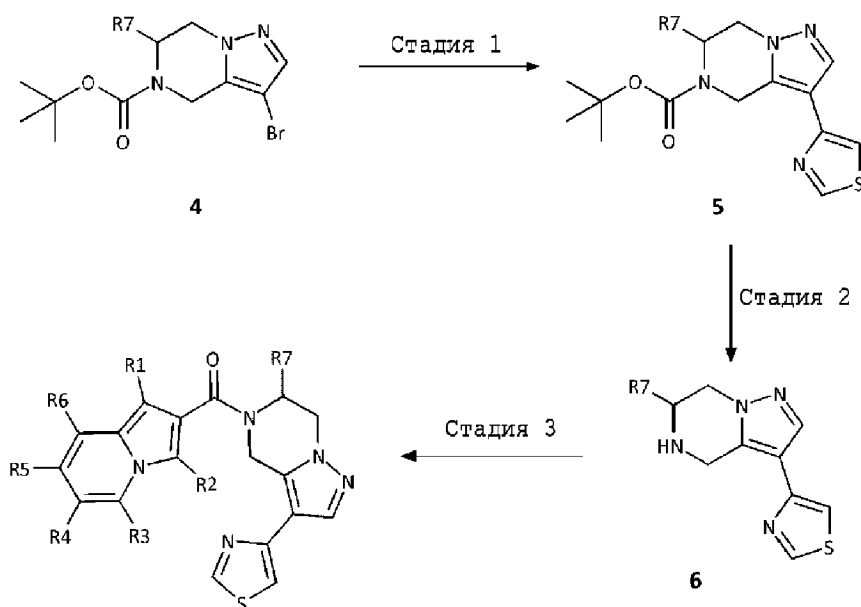


Схема 6: Синтез соединений Формулы Ib

В Стадии 1 на Схеме 6 катализируемая переходным металлом реакция кросс-сочетания соединения 4 (изображенного, но без ограничения, как бромзамещенное ароматическое соединение), например, с 4-(трибутилстаннил)-1,3-тиазолом, дает соединение общей структуры 5 (WO2018/124060). Защитную группу азота соединения 5 на Схеме 6 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 6. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы Ib.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Ic могут быть получены, как показано на Схеме 7.

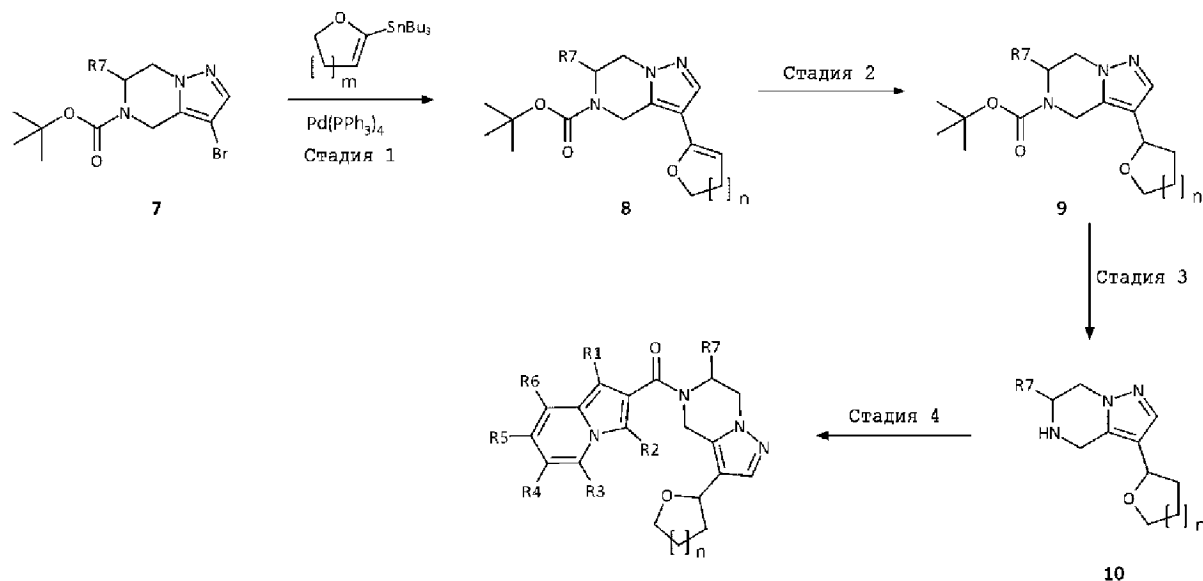


Схема 7: Синтез соединений Формулы Ic

Соединение 7, описанное на Схеме 7 (изображенное, но без ограничения, как бромзамещенное ароматическое соединение), в Стадии 1 подвергают сочетанию с металлоорганическим соединением (изображенным, но без ограничения, как дигидрофуран-2-ил-трибутилолово) под палладиевым катализом, например, при использовании $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, с получением соединения общей структуры 8. Восстановление двойной связи, например, H_2 и палладием на угле, дает соединения общей структуры 9. Защитную группу азота соединения 9 на Схеме 7 в Стадии 3 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl , с получением амина общей структуры 10. Сочетание амида в Стадии 4 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы Пс.

В другом варианте осуществления соединения Формулы IVa могут быть получены, как показано на Схеме 8.

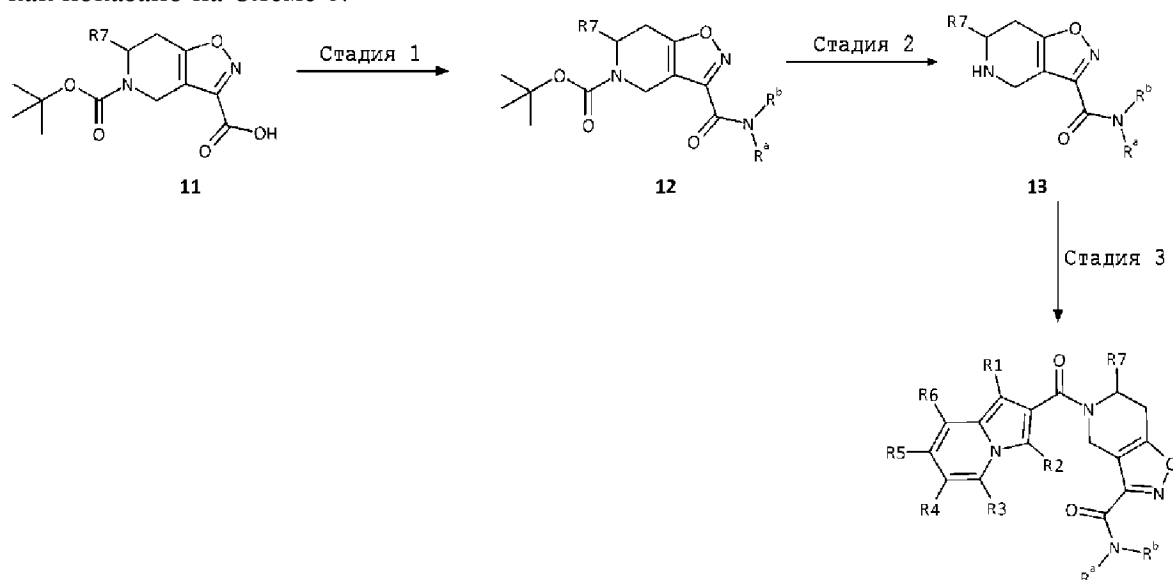


Схема 8: Синтез соединений Формулы IVa

Соединение 11, описанное на Схеме 8, в Стадии 1 подвергают сочетанию с амином при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, с получением соединения с общей структурой 12. Защитную группу азота соединения 12 на Схеме 8 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl , с получением амина общей структуры 13. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы IVa.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Va могут быть получены, как показано на Схеме 9.

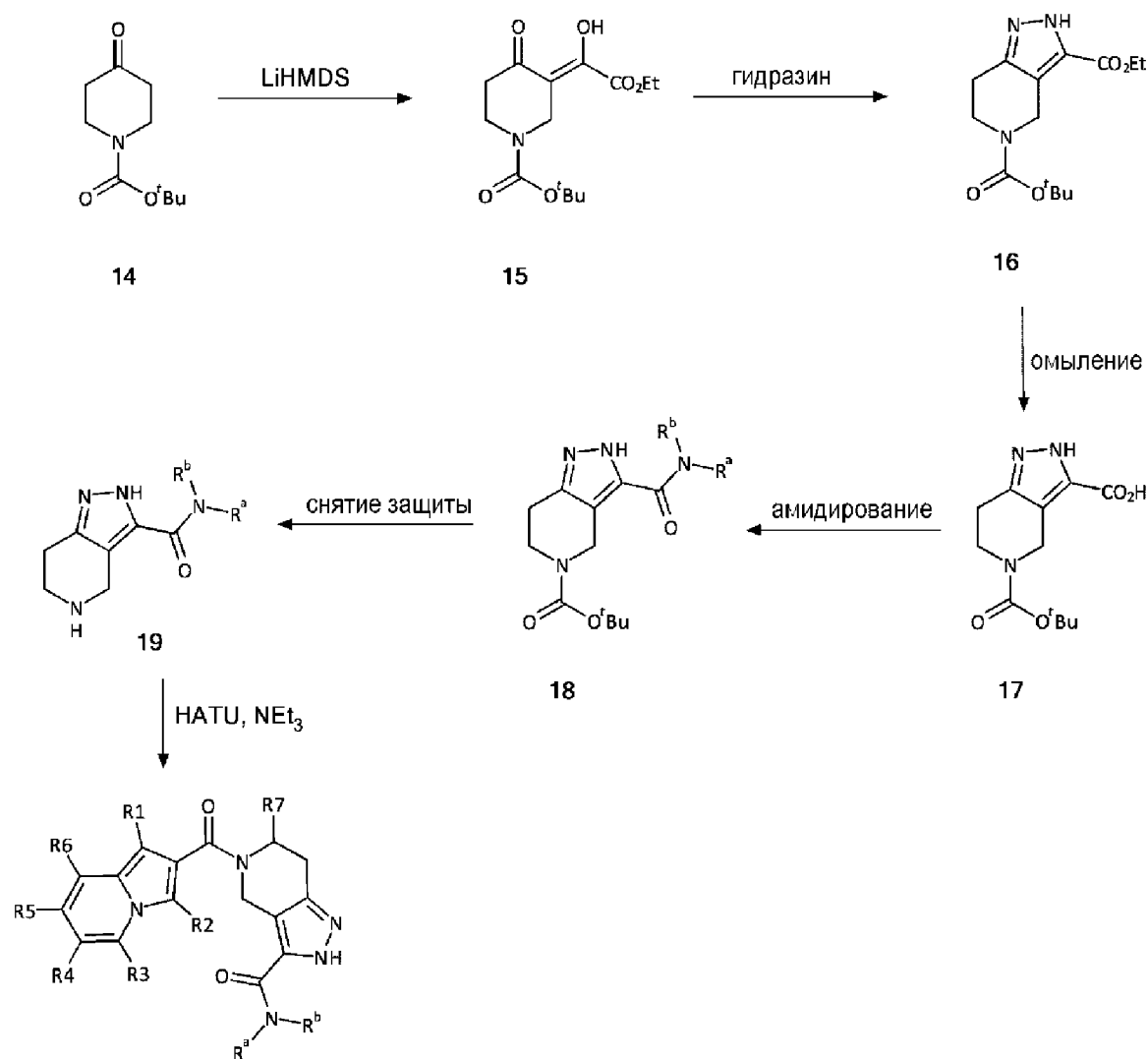


Схема 9: Синтез соединений Формулы Va

В стадии 1 кетон 14 на Схеме 9 превращается в соединение 15 в основных условиях (WO200722280). Соединение 15 подвергают циклизации в Стадии 2 гидразином в пиразол 16 (WO200722280). Сложный эфир соединения 16, изображенный, но без ограничения, как этиловый, гидролизуют методами, известными из литературы (WO200722280), с получением кислоты 17. При использовании методов, известных из литературы, кислоту 17 в Стадии 4 амидируют (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602) с получением соединения с общей структурой 18. В Стадии 5 удаление защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Boc, например, при использовании ТФУ, дает амин 19. Сочетание амида в Стадии 6 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы Va.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Va могут быть получены, как показано на Схеме 10.

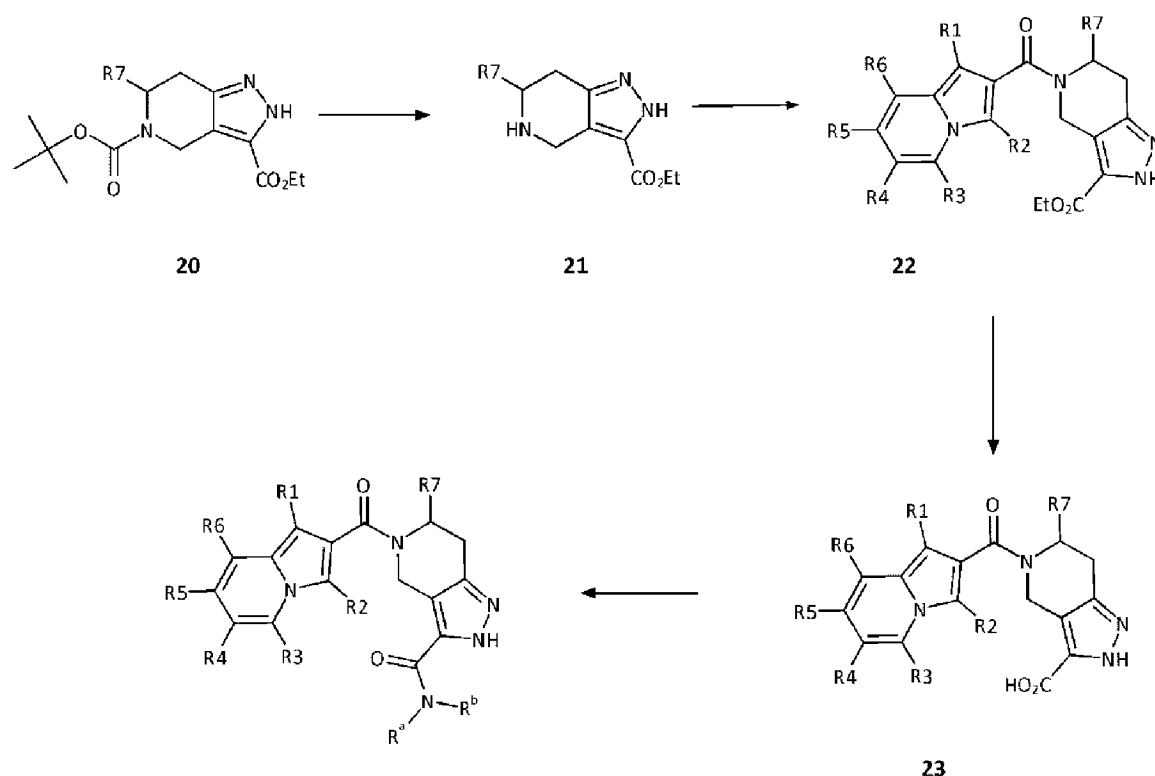


Схема 10: Синтез соединений Формулы Va

В Стадии 1 снятие защитной группы азота (A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504) с соединения 20, описанное на Схеме 10, изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, дает амин 21. Сочетание амида в Стадии 2 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединению с общей структурой 22. В Стадии 3 сложный эфир соединения 22, изображенный, но без ограничения, как этиловый, подвергают гидролизу методами, известными из литературы (WO200722280), с получением кислоты 23. С помощью методов, известных из литературы, кислота 23 в Стадии 4 подвергается амидированию (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), с получением соединения Формулы Va.

В другом варианте осуществления соединения Формулы VIa могут быть получены, как показано на Схеме 11.

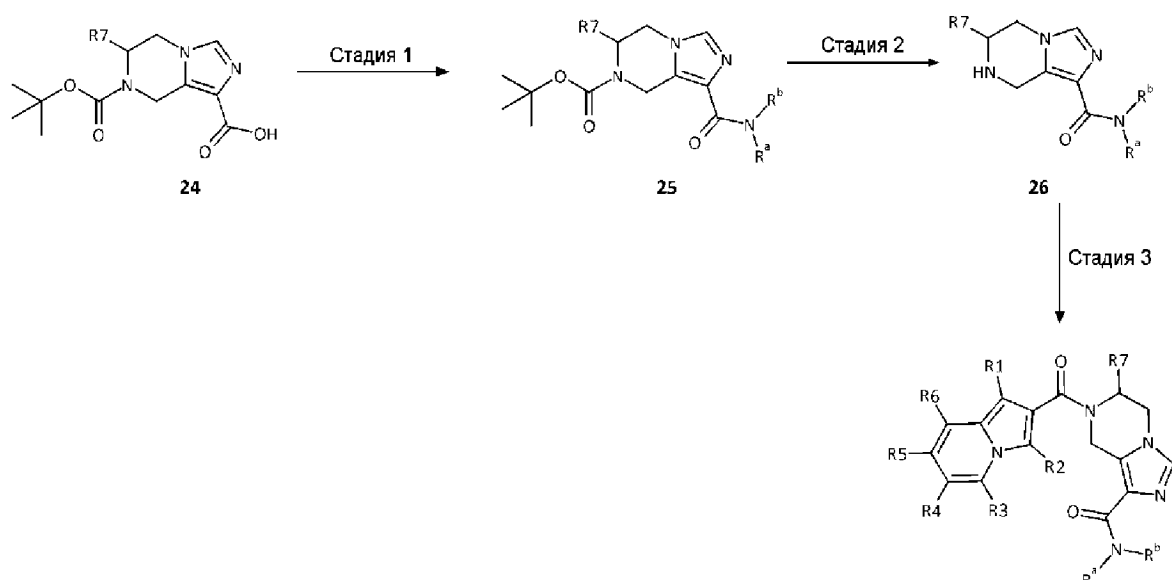


Схема 11: Синтез соединений Формулы VIa

Соединение 24, описанное на Схеме 11, в Стадии 1 подвергают сочетанию с амином при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, с получением соединения с общей структурой 25. Защитную группу азота соединения 25 на Схеме 11 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 26. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы VIa.

В другом варианте осуществления соединения Формулы VII могут быть получены, как показано на Схеме 12.

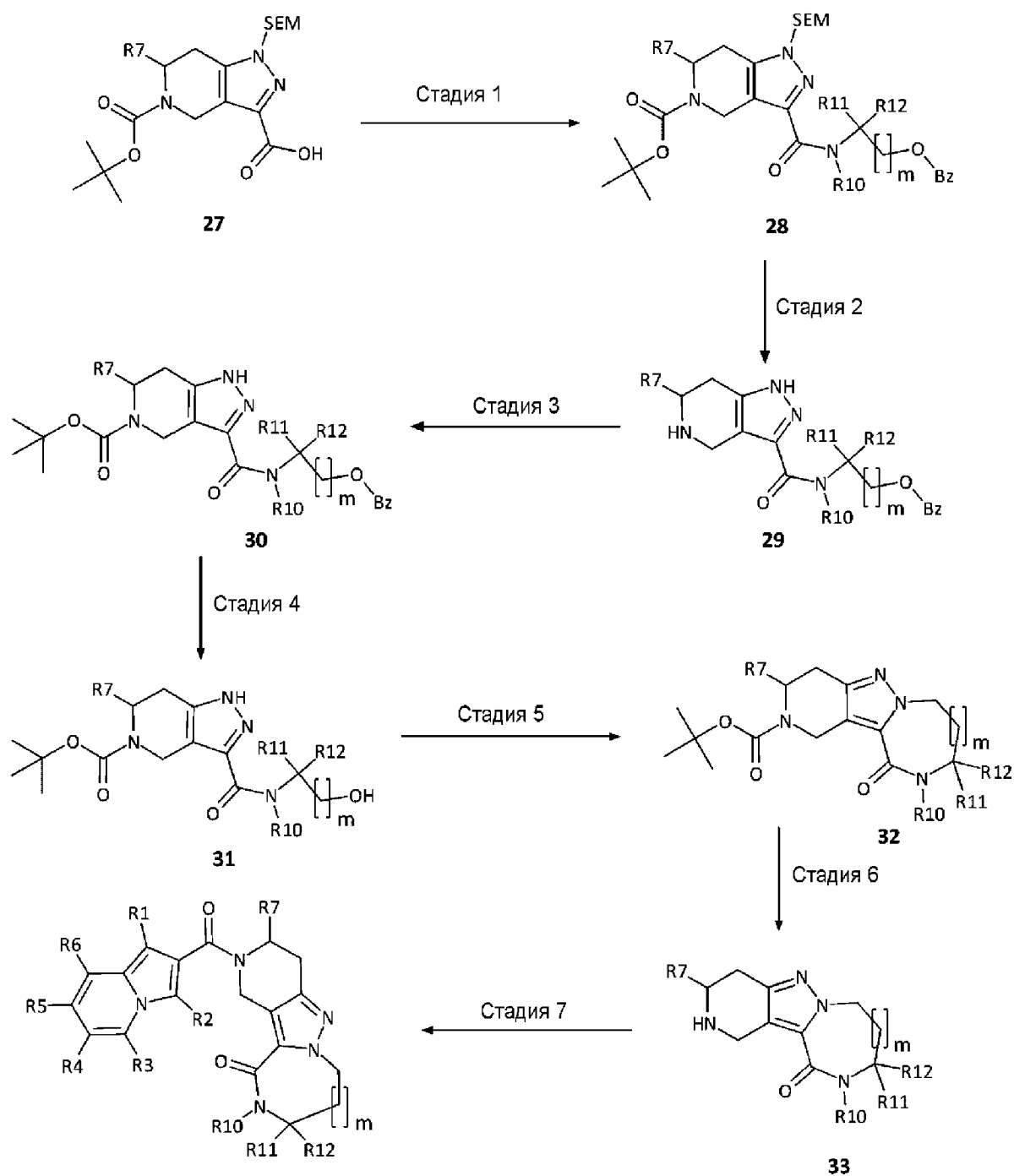


Схема 12: Синтез соединений Формулы VII

Соединение 27, описанное на Схеме 12, амидируют в Стадии 1 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, с получением соединений общей структуры 28. Затем две из трех защитных групп (изображенных, но без ограничения, как Boc и SEM) удаляют в Стадии 2, например, при использовании HCl, с получением соединения общей структуры 29. Затем аминогруппу повторно защищают в Стадии 3 защитной группой, ортогональной защитной группе спирта (изображенной, но без ограничения, как бензоил), например, Boc-группой, с получением соединения общей структуры 30. Удаление защитной группы спирта, изображенной, но без ограничения, как бензоил, например, водным гидроксидом натрия, дает соединение общей структуры 31. В Стадии 5

в реакции Митцунобу спирт с NH пиразола (WO2005/120516) дают соединение общей структуры 32, которое могут затем подвергать снятию защиты (изображенной, но без ограничения, как Вос), например, при использовании HCl, с получением соединения общей структуры 33. Затем аминогруппа 33 может быть ацилирована при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединений Формулы VII.

В другом варианте осуществления соединения Формулы IIIa могут быть получены, как показано на Схеме 13.

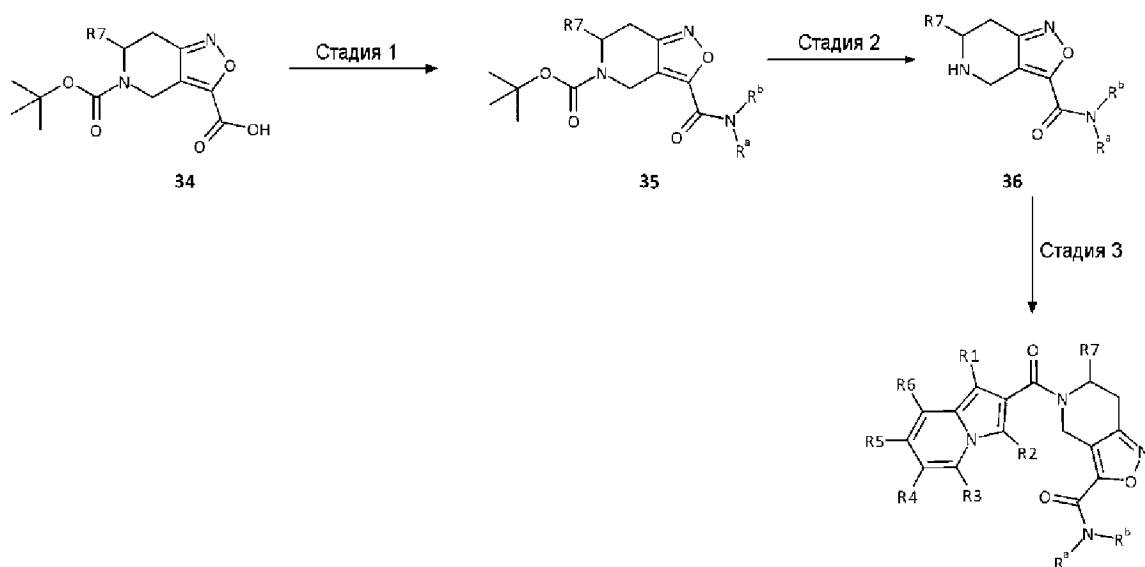


Схема 13: Синтез соединений Формулы IIIa

Соединение 34, описанное на Схеме 13, в Стадии 1 подвергают сочетанию с амином при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, с получением соединения с общей структурой 35. Защитную группу азота соединения 35 на Схеме 13 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 36. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, приводит к соединениям Формулы IIIa.

В другом варианте осуществления соединения Формулы IIIb могут быть получены, как показано на Схеме 14.

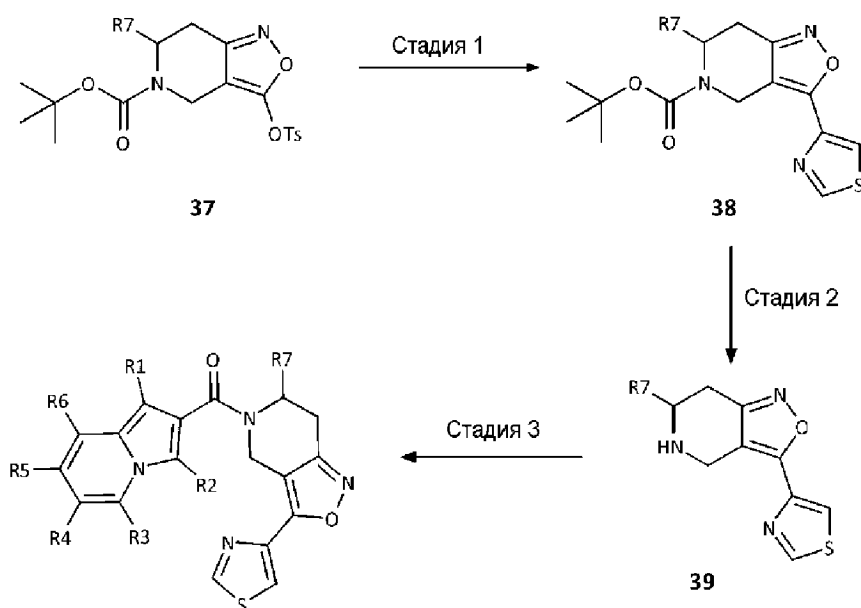


Схема 14: Синтез соединений Формулы IIIb

В Стадии 1 на Схеме 14 катализируемая переходным металлом реакция кросс-сочетания соединения 37 (изображенного, но без ограничения, как тозилат), например, с 4-(трибутилстаннил)-1,3-тиазолом дает соединение общей структуры 38 (WO2018/124060). Защитную группу азота в соединении 38 на Схеме 14 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 39. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, приводит к соединениям Формулы IIIb.

В другом варианте осуществления соединения Формулы IIIc могут быть получены, как показано на Схеме 15.

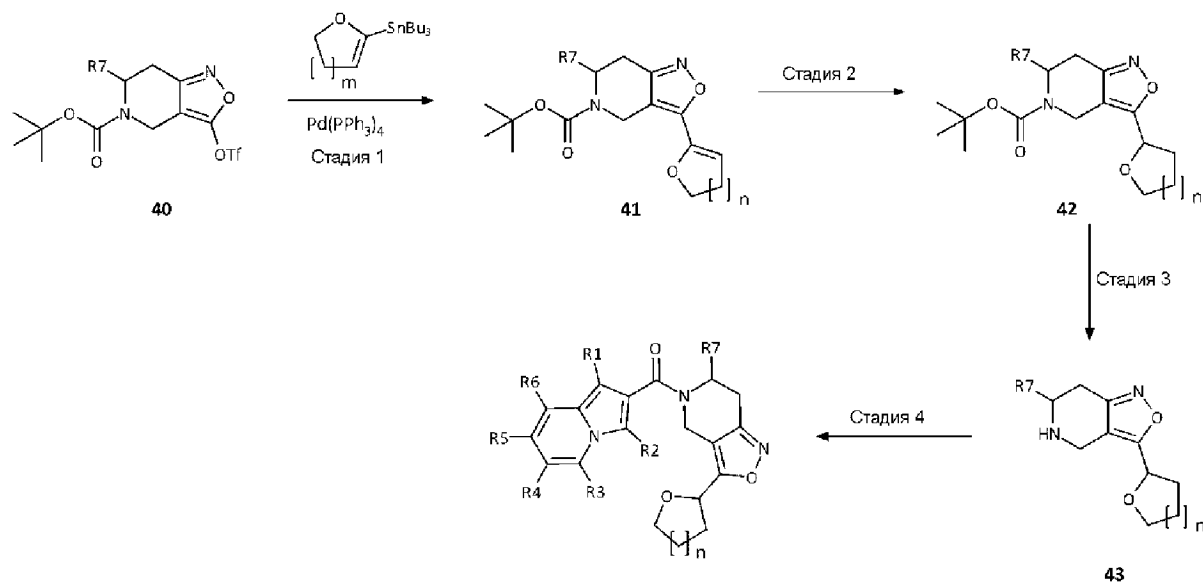


Схема 15: Синтез соединений Формулы IIIc

Соединение 40, описанное на Схеме 15 (изображенное, но без ограничения, как трифлат), в стадии 1 подвергают сочетанию с металлоорганическим соединением (изображенным, но без ограничения, как дигидрофуран-2-ил-трибутилолово) под палладиевым катализом, например, при использовании $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, с получением соединения общей структуры 41. Восстановление двойной связи, например, H_2 и палладием на угле, дает соединения общей структуры 42. Защитную группу азота 42 на Схеме 15 в Стадии 3 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl , с получением амина общей структуры 43. Сочетание амида в Стадии 4 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы IIIc.

В другом варианте осуществления соединения Формулы IVb могут быть получены, как показано на Схеме 16.

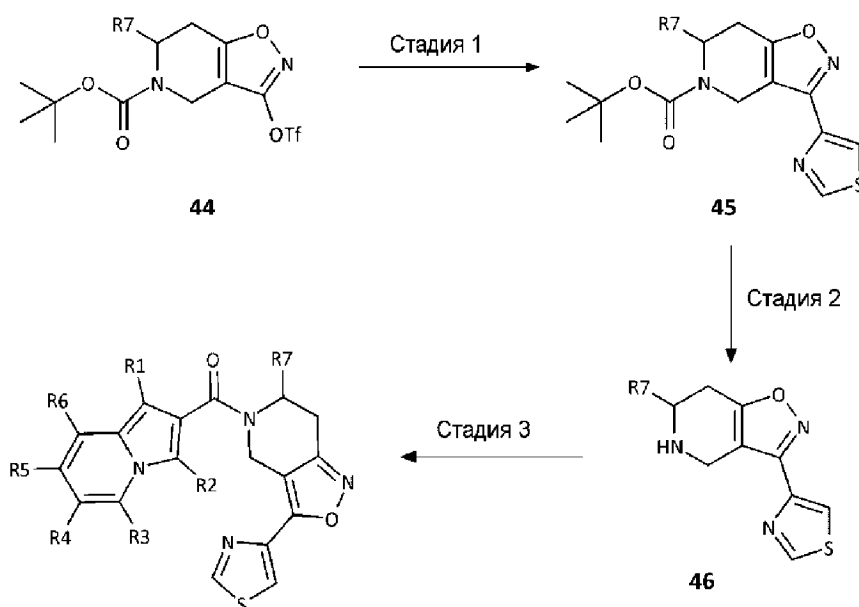


Схема 16: Синтез соединений Формулы IVb

В Стадии 1 на Схеме 16 катализируемая переходным металлом реакция кросс-сочетания соединения 44 (изображенный как, но не ограничил трифлат), например, с 4-(трибутилстаннил)-1,3-тиазолом дает соединение общей структуры 45 (WO2018/124060). Защитную группу азота соединения 45 на Схеме 16 в Стадии 2 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl , с получением амина общей структуры 46. Сочетание амида в Стадии 3 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы IVb.

В другом варианте осуществления соединения Формулы IVc могут быть получены, как показано на Схеме 17.

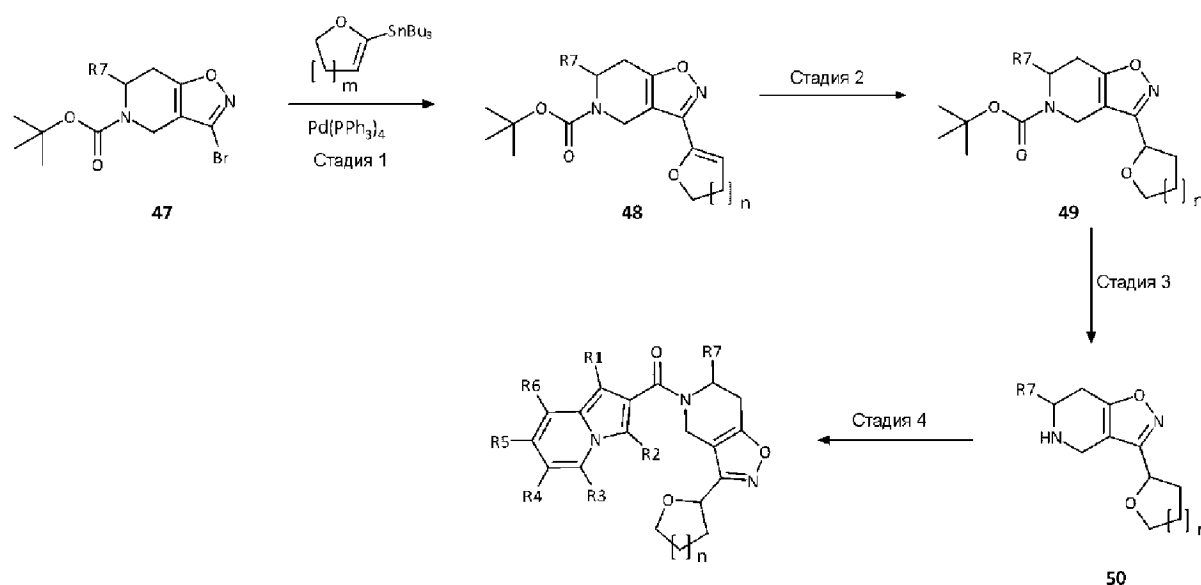


Схема 17: Синтез соединений Формулы IVc

Соединение 47, описанное на Схеме 17 (изображенное, но без ограничения, как бромзамещенное ароматическое соединение), в Стадии 1 подвергают сочетанию с металлоорганическим соединением (изображенным, но без ограничения, как дигидрофуран-2-ил-трибутилолово) под палладиевым катализом, например, при использовании $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, с получением соединения общей структуры 48. Восстановление двойной связи, например, H_2 и палладием на угле, дает соединения общей структуры 49. Защитную группу азота 49 на Схеме 17 в Стадии 3 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Вос, например, при использовании HCl , с получением амина общей структуры 50. Сочетание амида в Стадии 4 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании NATU, приводит к соединениям Формулы IVc.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Vb могут быть получены, как показано на Схеме 18.

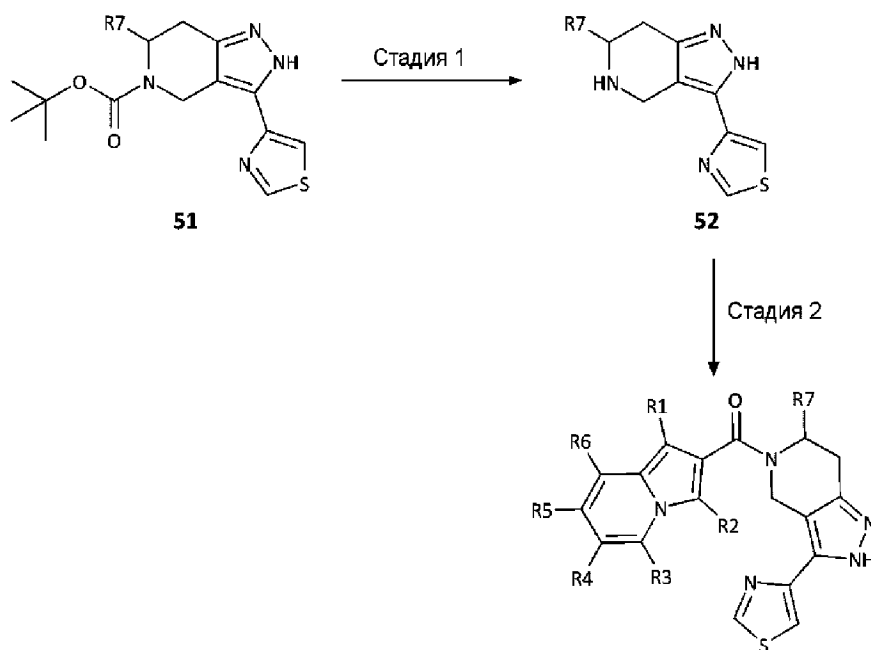


Схема 18: Синтез соединений Формулы Vb

В Стадии 1 на Схеме 18 удаляют защитную группу азота в соединении 51 (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенную, но без ограничения, как Boc, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 52. Сочетание амида в Стадии 2 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы Vb.

В другом варианте осуществления соединения Формулы Vc могут быть получены, как показано на Схеме 19.

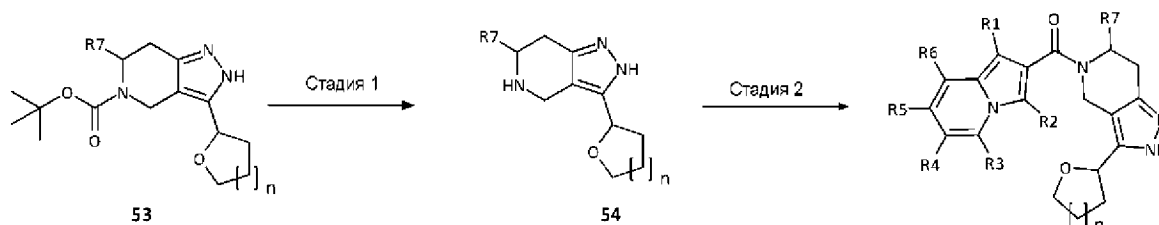


Схема 19: Синтез соединений Формулы Vc

Защитную группу азота 53 на Схеме 19 в Стадии 1 подвергают снятию защиты (WO2018/011162, A. Isidro-Llobet et al., Chem. Rev., 2009, 109, 2455-2504), изображенной, но без ограничения, как Boc, например, при использовании HCl, с получением амина общей структуры 54. Сочетание амида в Стадии 2 при использовании методов, известных в литературе (A. El-Faham, F. Albericio, Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602), например, при использовании HATU, приводит к соединениям Формулы Vc.

Следующие примеры иллюстрируют получение и свойства некоторых определенных соединений изобретения.

Используются следующие сокращения:

A - нуклеиновое основание ДНК Аденин

ACN - ацетонитрил

- Ar - аргон
- BODIPY-FL - 4,4-дифтор-5,7-диметил-4-бора-3a,4a-диаза-s-индацен-3-пропионовая кислота (флуоресцентный краситель)
- Boc - трет-бутоксикарбонил
- BnOH - бензиловый спирт
- n-BuLi - н-бутиллитий
- t-BuLi - т-бутиллитий
- C - нуклеиновое основание ДНК Цитозин
- CC₅₀ - полумаксимальная цитотоксическая концентрация
- CO₂ - диоксид углерода
- CuCN - цианид меди (I)
- DABCO - 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан
- ДХЭ - дихлорэтан
- ДХМ - дихлорметан
- Периодинан Десса-Мартина - 1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он
- DIPEA - диизопропилэтиламин
- DIPE - диизопропиловый эфир
- DMAP - 4-диметиламинопиридин
- ДМФА - N,N-диметилформамид
- DMP - периодинан Десса-Мартина
- ДМСО - диметилсульфоксид
- ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
- DPRA - дифенилфосфорилазид
- DTT - дитиотреитол
- EC₅₀ - полумаксимальная эффективная концентрация
- EDCI - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида
- Et₂O - диэтиловый эфир
- EtOAc - этилацетат
- EtOH - этанол
- FL- - 5'-конец, меченный флуоресцеином
- NEt₃ - триэтиламин
- ELS - Испарительное светорассеяние
- г - грамм(ы)
- G - нуклеиновое основание ДНК Гуанин
- ВГВ - вирус гепатита В
- HATU - гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
- HCl - соляная кислота
- HEPES - 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота
- HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол

HOBt - 1-гидроксibenзотриазол
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
 IC₅₀ - полумаксимальная ингибирующая концентрация
 LC640- - модификация 3'-конца флуоресцентным красителем LightCycler® Red 640
 ЖХ/МС - жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
 LiAlH₄ - алюмогидрид лития
 LiOH - гидроксид лития
 MeOH - метанол
 MeCN - ацетонитрил
 MgSO₄ - сульфат магния
 мг - миллиграмм(ы)
 мин - минуты
 моль - моли
 ммоль - миллимоль(и)
 мл - миллилитр(ы)
 МТБЭ - метил-трет-бутиловый эфир
 N₂ - азот
 Na₂CO₃ - карбонат натрия
 NaHCO₃ - гидрокарбонат натрия
 Na₂SO₄ - сульфат натрия
 NdeI - рестрикционный фермент распознает сайты CA[^]TATG
 NEt₃ - триэтиламин
 NaH - гидрид натрия
 NaOH - гидроксид натрия
 NH₃ - аммиак
 NH₄Cl - хлорид аммония
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс
 ПААГЭ - электрофорез в полиакриламидном геле
 ПЦР - полимеразная цепная реакция
 кПЦР - количественная ПЦР
 Pd/C - палладий на угле
 -РН - модификация 3'-конца фосфатом
 pTSA - 4-толуолсульфоновая кислота
 Rt - время удерживания
 кт - комнатная температура
 нас. - насыщенный водный раствор
 ДСН - додецилсульфат натрия
 SI - индекс селективности (=CC₅₀/EC₅₀)
 СТАВ - триацетоксиборогидрид натрия
 Т - нуклеиновое основание ДНК Тимин

ТВАФ - тетрабутиламмонийфторид

ТЭА - триэтиламин

ТФУ - трифторуксусная кислота

ТГФ - тетрагидрофуран

ТСХ - тонкослойная хроматография

Трис - трис(гидроксиметил)-аминометан

XhoI - эндонуклеаза рестрикции, распознающая сайты C[^]TCGAG

Идентификация соединений - ЯМР

Для ряда соединений спектры ЯМР регистрировали либо с использованием спектрометра Bruker DPX400, оснащенного 5 мм головкой зонда с обратным тройным резонансом, работающей на частоте 400 МГц для регистрации сигналов протонов и 100 МГц для углерода, либо с использованием спектрометра Bruker DRX500, оборудованного 5 мм головкой зонда с обратным тройным резонансом, работающей на частоте 500 МГц для регистрации сигналов протонов и 125 МГц для углерода. Дейтерированными растворителями являлись хлороформ-d (дейтерированный хлороформ, CDCl₃) или d₆-ДМСО (дейтерированный ДМСО, d₆-диметилсульфоксид). Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана (ТМС), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

Идентификация соединений - ВЭЖХ/МС

Для ряда соединений спектры ЖХ-МС регистрировали с помощью следующих аналитических методов.

Метод А

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

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

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

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

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

Метод А2

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

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

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

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

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

Метод В

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

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

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод В2

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

Поток - 0,8 мл/мин, 40 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% муравьиной кислоты в воде

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

Метод С

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

Поток - 1 мл/минута, 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 микрона)

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

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

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

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

Метод E

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

Поток - 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 мин 98%

А

Метод F

Колонка - Waters Xselect HSS C18 (150×4,6 мм, 3,5 микрона)

Поток - 1,0 мл/мин, 25 градусов Цельсия

Элюент А - 0,1% ТФУ в ацетонитриле

Элюент В - 0,1% ТФУ 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 для быстрого разделения Zorbax SB-C18 1,8 мкм 4,6×15 мм
(PN 821975-932)

Поток - 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 - Waters Xselect CSH C18 (50×2,1 мм, 2,5 микрона)

Поток - 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 микрона)

Поток - 0,6 мл/мин

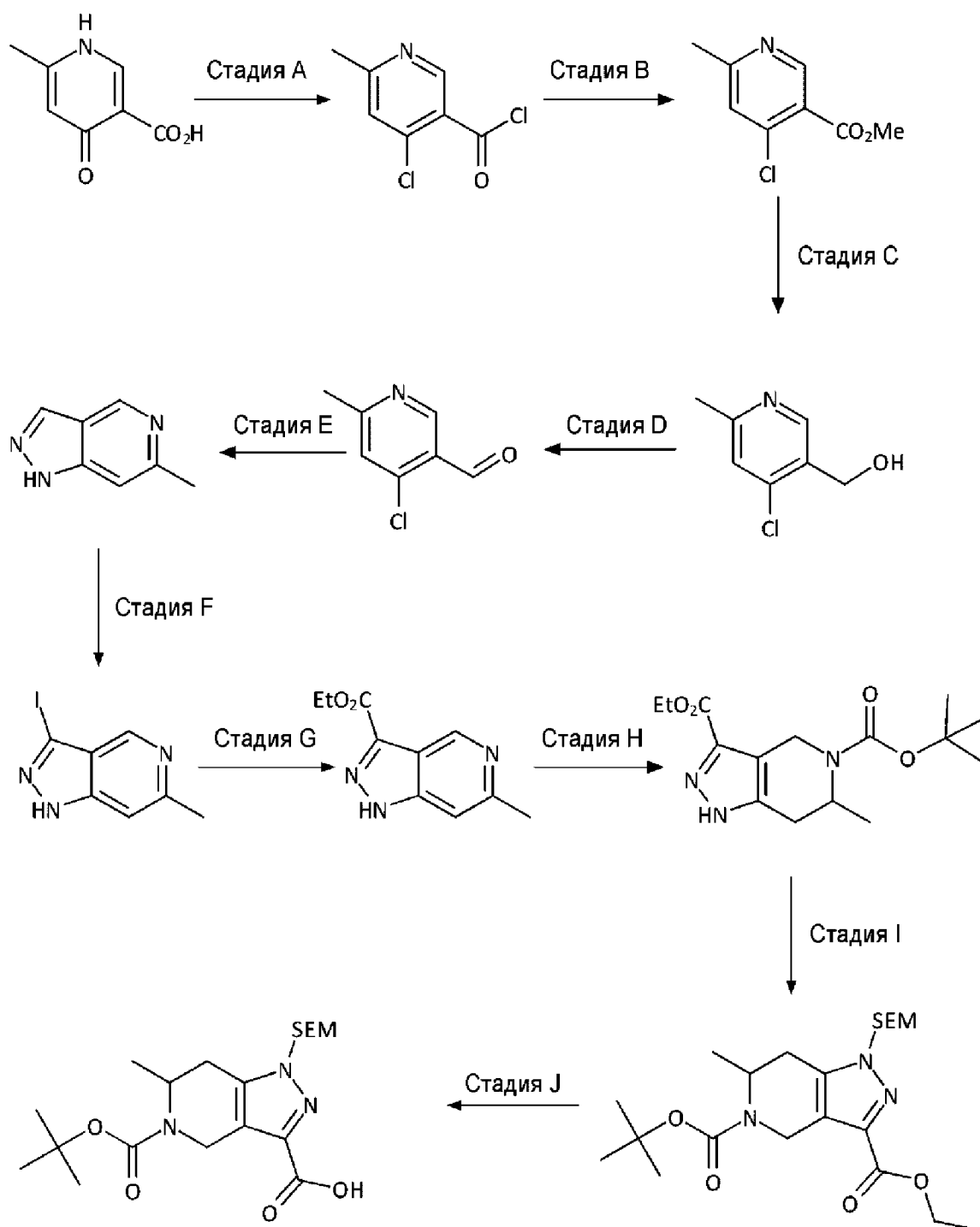
Элюент А - 100% ацетонитрила

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

5-[(трет-бутокси)карбонил]-6-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты



Стадия А: 6-Метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (50,0 г, 326,51 ммоль) суспендировали в фосфорилхлориде (500,0 г, 3,26 моль) и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения избыток оксихлорида фосфора выпаривали в вакууме, а полученный остаток перегоняли с толуолом (2×250 мл), с получением 5-(карбокси)-4-хлор-2-метилпиридин-1-ийхлорида (73,3 г, чистота 95,0%, 307,46 ммоль, выход 94,2%).

Стадия В: 5-(Карбокси)-4-хлор-2-метилпиридин-1-ийхлорид (73,3 г, 323,64 ммоль) растворяли в ТГФ (500 мл) и по каплям при 100°C добавляли MeOH (500 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч. Смесь выпаривали с получением остатка, который растворяли в CH₂Cl₂ (700 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO₃.

Объединенные органические экстракты выпаривали в вакууме с получением оранжевого масла, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (МТБЭ-гексан 2:1) ($R_f=0,8$) с получением метил-4-хлор-6-метилпиридин-3-карбоксилата (57,7 г, чистота 98,0%, 304,65 ммоль, выход 94,1%) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии с получением желтого твердого вещества.

Стадия С: К охлажденной (-25°C) суспензии алюмогидрида лития (6 г) в ТГФ (500 мл) по каплям добавляли раствор метил-4-хлор-6-метилникотината (33,0 г, 177,79 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов. Воду (6 мл в 50 мл ТГФ), 15% водный раствор гидроксида натрия (6 мл) и воду (18 мл) по каплям последовательно добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при кт в течение 30 минут, фильтровали и промывали осадок на фильтре ТГФ (2×200 мл). Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метанола (26,3 г, чистота 95,0%, 158,54 ммоль, выход 89,2%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Стадия D: К раствору (4-хлор-6-метилпиридин-3-ил)метанола (26,3 г, 166,88 ммоль) в ДХМ (777 мл) добавляли 1,1,1-трис-(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-оа (81,4 г, 191,92 ммоль) несколькими порциями, поддерживая температуру ниже 5°C с помощью охлаждающей бани с водой/льдом. После окончания реакции (контролируемой по ^1H -ЯМР), смесь вливали в перемешиваемый водный раствор гидрокарбоната натрия (16,12 г, 191,91 ммоль) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и перемешивали, пока органическая фаза не становилась прозрачной (приблизительно 2 ч). Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (3×300 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбальдегида (21,0 г, чистота 90,0%, 121,48 ммоль, выход 72,8%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия E: К суспензии 4-хлор-6-метилпиридин-3-карбальдегида (17,0 г, 109,27 ммоль) (1 экв.) в диметиловом эфире этиленгликоля (300 мл) и 1,4-диоксане (300 мл) добавляли гидразингидрат (191,45 г, 3,82 моль) (98 процентов) (35,00 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 96 ч (анализ ^1H -ЯМР). Слои разделяли, и органический слой выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (200 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали водой (100 мл), затем сушили с получением 6-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (3,42 г, чистота 98,0%, 25,17 ммоль, выход 23%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F: Суспензию 6-метил-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (1,91 г, 14,34 ммоль) (1,00 экв.), иода (7,28 г, 28,69 ммоль) (2,00 экв.) и гидроксида калия (2,9 г, 51,63 ммоль) (3,60 экв.) в ДМФА (40 мл) перемешивали при кт в течение 12 ч. Реакцию останавливали добавлением насыщенного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном

давлении с получением 3-иод-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (3,1 г, чистота 98,0%, 11,73 ммоль, выход 81,8%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия G: 3-Иод-6-метил-1Н-пиразоло-[4,3-с]пиридин (5,05 г, 19,49 ммоль), триэтиламин (2,37 г, 23,39 ммоль, 3,26 мл) и Pd(dppf)Cl_2 (3 мол.%) растворяли в этаноле (96%, 200 мл). Реакционную смесь нагревали в 120°C в сосуде высокого давления при давлении CO 40 атм в течение 18 ч. Затем смесь выпаривали и к полученному остатку добавляли воду (100 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и собирали продукт с помощью фильтрации. Твердое вещество промывали водой (100 мл), затем сушили с получением этил-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (2,7 г, чистота 95,0%, 12,5 ммоль, выход 64,1%) в виде оранжевого твердого вещества.

Стадия H: К суспензии этил-6-метил-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (620,23 мг, 3,02 ммоль) и ди-трет-бутилбикарбоната (692,6 мг, 3,17 ммоль) в метаноле (133 мл) (плюс 5 капель Et_3N) добавляли 20% Pd(OH)_2 на угле. Смесь гидрировали в автоклаве под давлением 40 бар, а затем оставляли с перемешиванием при кт на 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля, который затем промывали CH_3OH (30 мл). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат (888,89 мг, чистота 98,0%, 2,82 ммоль, выход 93,2%) в виде масла.

Стадия I: К охлажденному (0°C) раствору 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,1 г, 3,56 ммоль) (1 экв.) в ТГФ (75 мл) порциями добавляли гидрид натрия (60%, 1,33 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. По каплям добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (788,36 мг, 4,73 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре еще в течение 16 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (1,56 г, чистота 64,0%, 2,26 ммоль, выход 63,7%) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

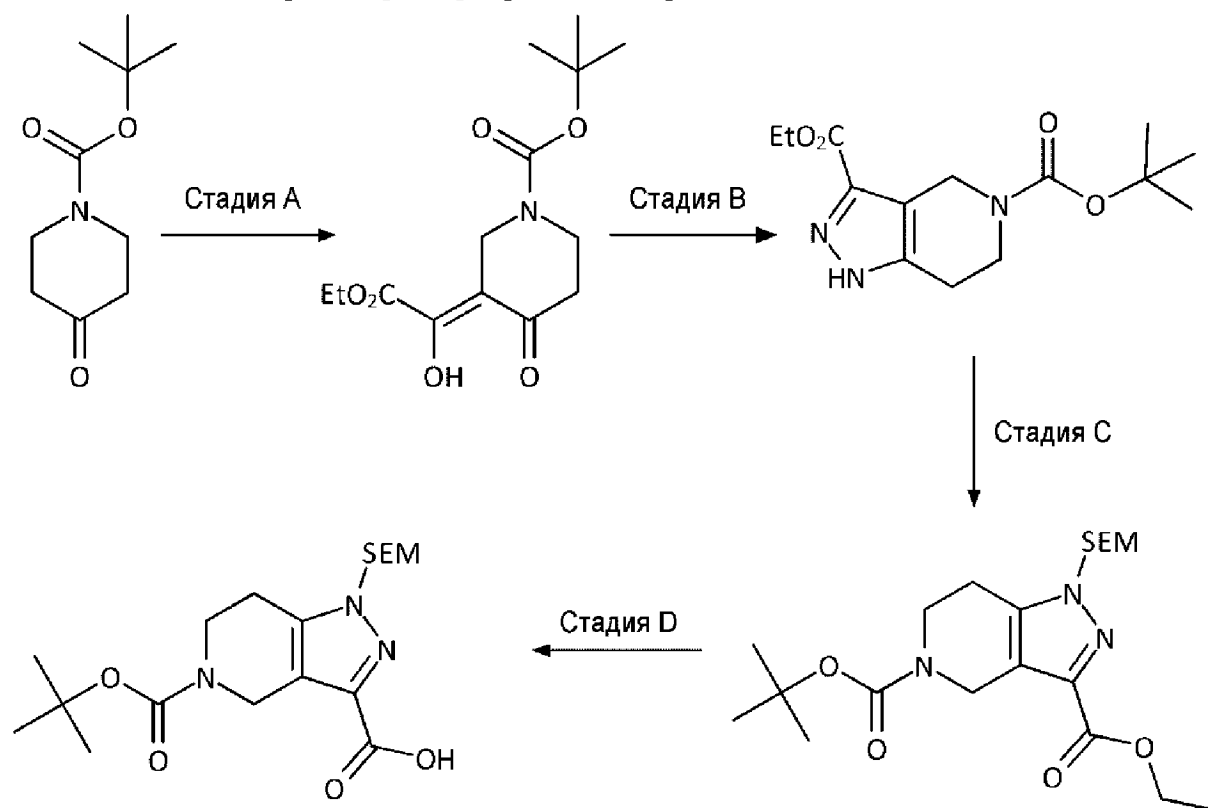
Стадия J: 5-трет-бутил-3-этил-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилат (808,0 мг, 1,84 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (231,25 мг, 5,51 ммоль) перемешивали в смеси ТГФ: H_2O : CH_3OH (об/об 3:1:1, 50 мл) при 25°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и подкисляли до pH 4 насыщенным водным раствором лимонной кислоты. Смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоноврй кислоты (505,0 мг, чистота 99,0%, 1,21 ммоль,

выход 66,1%) в виде белого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,57 мин, m/z 412 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -0,07 (с, 9H), 0,80 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 1,02 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 2,69 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 2,83 (дд, $J=16,3, 6,1$ Гц, 1H), 3,48 (м, 2H), 3,98 (д, $J=17,5$ Гц, 1H), 4,71 (шс, 1H), 4,88 (д, $J=17,1$ Гц, 1H), 5,39 (AB-система, 2H), 12,77 (шс, 1H).

Получение 5-[(трет-бутоксикарбонил)-1-{[2-(триметилсилил)этоксикарбонил]метил}-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты



Стадия А: Бис(триметилсилил)амид лития (8,4 г, 50,21 ммоль, 50,21 мл) растворяли в сухом Et_2O (50 мл) и охлаждали до $-78^\circ C$ (сухой лед/ацетон). К охлажденной смеси добавляли раствор трет-бутил-4-оксопирепидин-1-карбоксилата (10,0 г, 50,21 ммоль) в сухом Et_2O /ТГФ (3:1) (60 мл). После завершения добавления смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор диэтилоксалата (7,34 г, 50,21 ммоль, 6,82 мл) в сухом Et_2O (20 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение 15 минут при $-78^\circ C$, после чего охлаждающую баню убирали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при $20^\circ C$. Смесь вливали в 1М $KHSO_4$ (200 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали $EtOAc$ (2×100 мл). Объединенные органические слои разделяли, промывали водой, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-3-(2-этоксикарбонил)-4-оксопирепидин-1-карбоксилата (14,1 г, 47,11 ммоль, выход 93,8%) в виде оранжевого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-(2-этоксикарбонил)-4-оксопирепидин-1-карбоксилата (14,11 г, 47,14 ммоль) в абс. $EtOH$ (150 мл) добавляли

уксусную кислоту (4,53 г, 75,43 ммоль, 4,32 мл) с последующим постепенным добавлением гидразингидрата (2,36 г, 47,14 ммоль, 3,93 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч, затем выпаривали, а полученный остаток разбавляли нас. NaHCO_3 . Продукт экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 5 трет-бутил-3-этил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (11,2 г, 37,92 ммоль, выход 80,4%) в виде желтой пены, кристаллизовавшейся при стоянии.

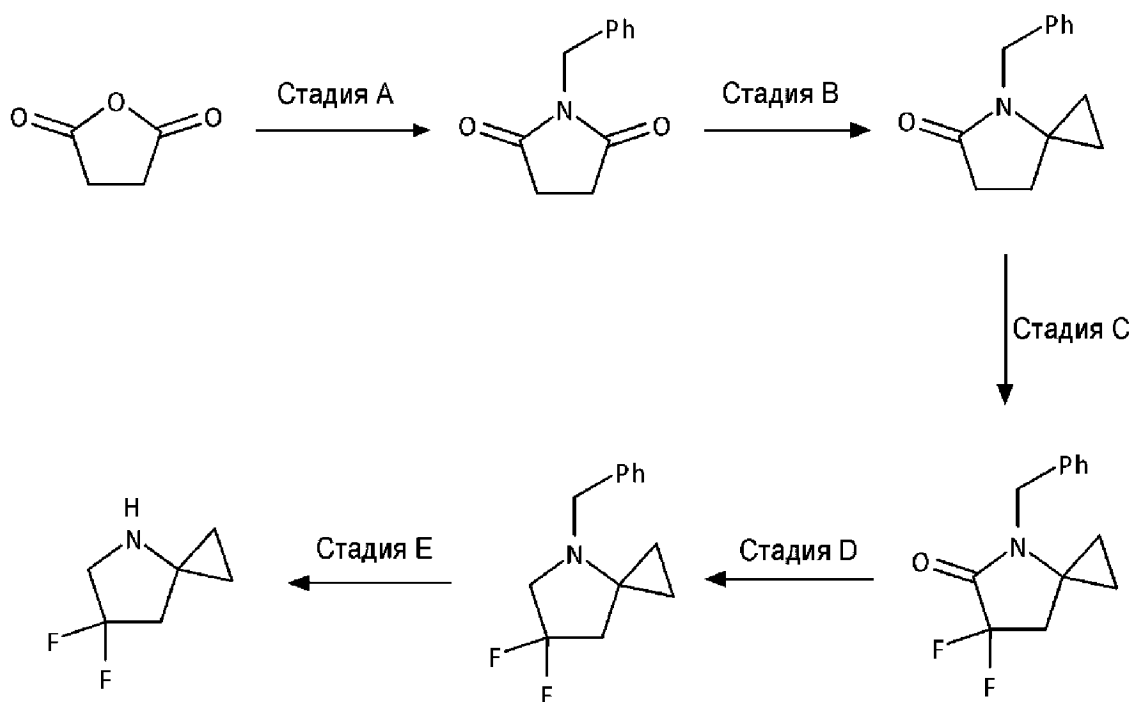
Стадия С: К охлажденной (0°C) суспензии гидрида натрия (1,82 г, 0,045 моль, 60% дисперсия в минеральном масле) в сухом ТГФ (250 мл) под аргоном по каплям добавляли раствор 5-трет-бутил-3-этил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (11,2 г, 37,92 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C , затем по каплям добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (7,59 г, 45,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C , а затем нагревали до комнатной температуры. Смесь вливали в воду (250 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением неочищенного 5-трет-бутил-3-этил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (15,3 г, 35,95 ммоль, выход 94,8%) в виде желтого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D: К раствору 5-трет-бутил-3-этил-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3,5-дикарбоксилата (15,3 г, 35,95 ммоль) в ТГФ (100 мл)/воде (50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (5,28 г, 125,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч, а затем выпаривали. Остаток осторожно подкисляли нас. водным раствором KHSO_4 до pH 4-5 и экстрагировали продукт EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Твердый остаток растирали с гексаном. Продукт собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 5-[(трет-бутоксикарбонил)-1-[2-(триметилсилил)этокси]метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (7,5 г, 18,87 ммоль, выход 52,5%) в виде желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,52 мин, m/z 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ -0,05 (с, 9Н), 0,87 (т, $J=8,2$ Гц, 2Н), 1,47 (с, 9Н), 2,78 (м, 2Н), 3,55 (м, 2Н), 3,71 (м, 2Н), 4,62 (шс, 2Н), 5,43 (с, 2Н), COOH не наблюдается.

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



Стадия А: К раствору янтарного ангидрида (100 г, 1000 ммоль) в толуоле (3000 мл) добавляли бензиламин (107 г, 1000 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, а затем нагревали с обратным холодильником и ловушкой Дина-Старка в течение 16 часов. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении с получением 1-бензилпирролидин-2,5-диона (170 г, 900 ммоль, выход 90%).

Стадия В: К охлаждаемой смеси (0°C) 1-бензилпирролидин-2,5-диона (114 г, 600 ммоль) и Ti(Oi-Pr)₄ (170,5 г, 600 ммоль) в сухом ТГФ (2000 мл) под атмосферой аргона по каплям добавляли 3,4М раствор этилмагнийбромид в ТГФ (1200 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Затем по каплям добавляли BF₃·Et₂O (170 г, 1200 ммоль) и перемешивали раствор в течение 6 ч. Смесь охлаждали (0°C) и добавляли 3Н соляную кислоту (500 мл). Смесь два раза экстрагировали Et₂O, объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-бензил-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (30,2 г, 150 ммоль, выход 25%).

Стадия С: К охлаждаемому раствору (-78°C) 4-бензил-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (34,2 г, 170 ммоль) в сухом ТГФ (1000 мл) под аргоном добавляли LiHMDS в ТГФ (1,1М раствор, 240 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли раствор N-фторбензолсульфонимида (75,7 г, 240 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Затем смесь снова охлаждали (-78°C) и добавляли LiHMDS (1,1М раствор в ТГФ, 240 ммоль).

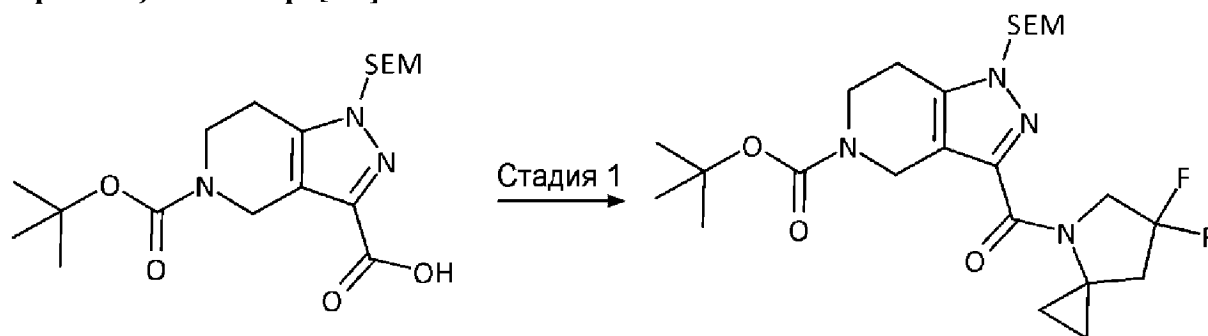
Раствор перемешивали в течение 1 ч, а затем по каплям добавляли N-фторбензолсульфонимид (75,7 г, 240 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь вливали в насыщенный раствор NH₄Cl (300 мл) и два раза экстрагировали Et₂O. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором и выпаривали при пониженном

давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 4-бензил-6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (18 г, 75,9 ммоль, выход 45%).

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

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

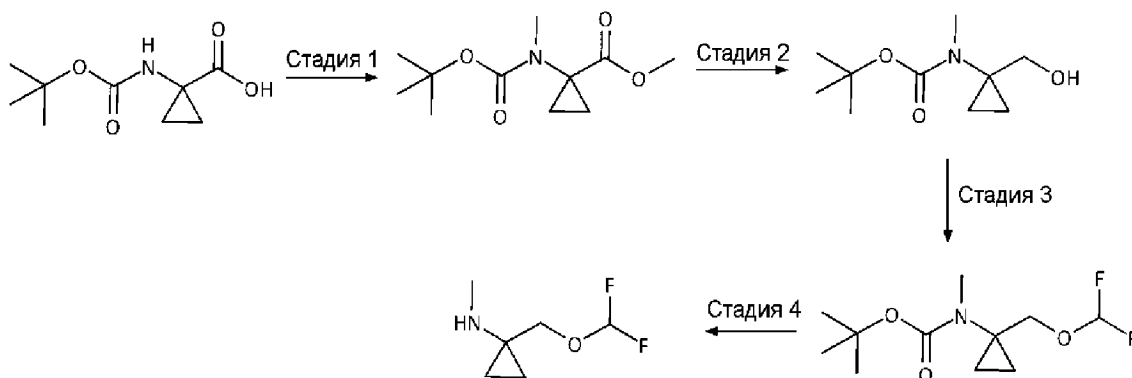
Получение 6,6-дифтор-4-{2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбонил}-4-азаспиро[2.4]гептана



Стадия 1: NATU (0,383 г, 1,006 ммоль) добавляли к раствору 5-(третбутоксикарбонил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (0,400 г, 1,006 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (4 мл). Добавляли DIPEA (0,527 мл, 3,02 ммоль) и гидрохлоридов 6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептана (0,171 г, 1,006 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 5 дней. Затем смесь вливали в солевой раствор и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, выпаривали и очищали с помощью флеш-хроматографии с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (0,298 г, выход 58%).

ЖХ-МС: m/z 513 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

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



Стадия 1: Гидрид натрия (0,596 г, 14,91 ммоль) добавляли к охлаждаемому (0°C) раствору 1-(третбутоксикарбонил)амино)-циклопропан-1-карбоновой кислоты (1 г, 4,97 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (15 мл). После прекращения выделения газа добавляли иодметан (0,932 мл, 14,91 ммоль). Охлаждающую баню убирали и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и гасили добавлением воды. Смесь делили между водой и этилацетатом, органический слой промывали насыщенным соевым раствором, выпаривали и очищали с помощью флеш-хроматографии (24 г силикагеля), скорость потока 30 мл/мин, 15% этилацетата в гептане за 15 мин, с получением целевого продукта в виде бесцветного масла (1,056 г, выход 93%).

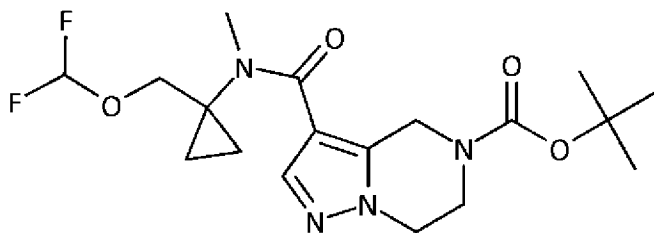
Стадия 2: К раствору метил-1-(третбутоксикарбонил)(метил)-амино)циклопропан-1-карбоксилата (1,05 г, 4,58 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) под N₂ добавляли борогидрид лития (1,259 мл, 4М в ТГФ, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 4 дней. Добавляли сульфат натрия и воду, смесь фильтровали через слой сульфата натрия, который промывали дихлорметаном. Фильтрат выпаривали с получением трет-бутил-(1-(гидроксиметил)-циклопропил)(метил)карбамата в виде белого твердого вещества (0,904 г, выход 95%).

Стадия 3: К раствору трет-бутил-(1-(гидроксиметил)-циклопропил)(метил)карбамата (0,100 г, 0,497 ммоль) и (бромдифторметил)триметилсилана (0,155 мл, 0,994 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли одну каплю раствора ацетата калия (0,195 г, 1,987 ммоль) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 40 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и водой, органический слой отделяли и выпаривали. Очистка с помощью флеш-хроматографии (20% этилацетата в гептане) давала трет-бутил-N-{1[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метилкарбамат в виде бесцветного масла (0,058 г, выход 46%).

Стадия 4: К трет-бутил-(1-((дифторметокси)метил)-циклопропил)(метил)карбамату (0,058 г, 0,231 ммоль) добавляли HCl в диоксане (4М раствор, 2 мл, 8,00 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при кт, а затем выпаривали с получением целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

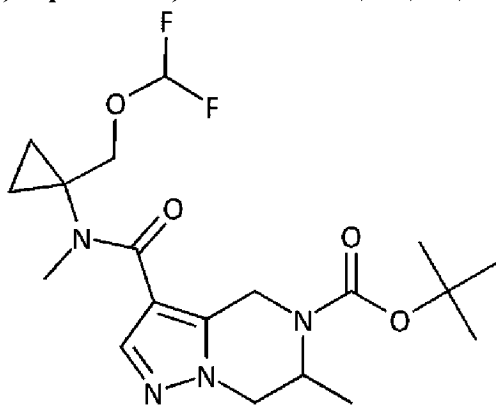
ЖХ-МС: m/z 152,2 (M+H)⁺

Синтез трет-бутил-3-({1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-

(метил)карбамоил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата

К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (350 мг, 1,311 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли HATU (548 мг, 1,442 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. В отдельной колбе гидрохлорид 1-((диформетокси)метил)-N-метилциклопропан-1-амин (246 мг, 1,311 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл) и добавляли триэтиламин (0,914 мл, 6,56 ммоль). Эти две смеси объединяли и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь делили между водой (50 мл) и EtOAc (50 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой 50 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором 4×50 мл, сушили Na_2SO_4 и выпаривали. Продукт растворяли в ~3 мл ДХМ и очищали с помощью прямофазной колоночной хроматографии, но при этом не наблюдали разделения целевого продукта и основного побочного продукта (0,462 г, чистота 87%, выход 88%). Материал использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

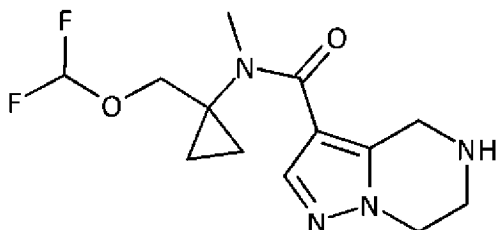
Синтез **трет-бутил-3-({1-[(диформетокси)метил]циклопропил}-**
(метил)карбамоил)-6-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбоксилата



К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновой кислоты (138 мг, 0,490 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1,6 мл) добавляли HATU (205 мг, 0,539 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин. В отдельной колбе гидрохлорид 1-((диформетокси)метил)-N-метилциклопропан-1-амин (92 мг, 0,490 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (1,1 мл) и добавляли триэтиламин (0,342 мл, 2,452 ммоль). Эти две смеси объединяли и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь делили между водой (15 мл) и EtOAc (15 мл). Слои разделяли и экстрагировали водный слой EtOAc (15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором (4×15 мл), сушили Na_2SO_4 и

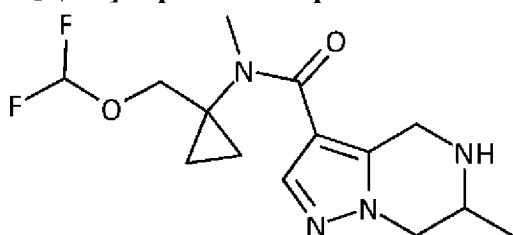
выпаривали. Остаток растворяли в ~1 мл ДХМ и очищали с помощью прямофазной колоночной хроматографии с получением целевого продукта (0,163 г, выход 80%, чистота 81%).

Синтез N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N-метил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамида



Трет-бутил-3-((1-((дифторметокси)метил)циклопропил)(метил)-карбамоил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилат (0,284 г, 0,71 ммоль) растворяли в HCl (4М в диоксане) (2 мл, 8,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением целевого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

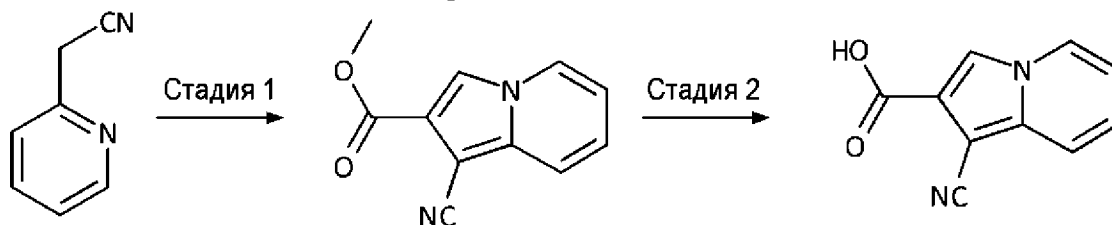
Синтез N-{1-[(дифторметокси)метил]циклопропил}-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамида



Трет-бутил-3-((1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-(метил)карбамоил)-6-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-5(4H)-карбоксилат (0,108 г, 0,26 ммоль) растворяли в HCl (4 М в диоксане) (1 мл, 4,00 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез индолизин-2-карбоновых кислот

Синтез 1-цианоиндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: 2-(Пиридин-2-ил)ацетонитрил (2,42 г, 20,51 ммоль) и этил-3-бром-2-оксопропаноат (2,0 г, 10,26 ммоль) смешивали в ацетоне (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Смесь охлаждали, образовавшийся осадок удаляли и выпаривали фильтрат. Остаток растирали с водой (50 мл), перемешивали в течение 1 ч и собирали продукт с помощью фильтрации, с получением этил-1-цианоиндолизин-2-

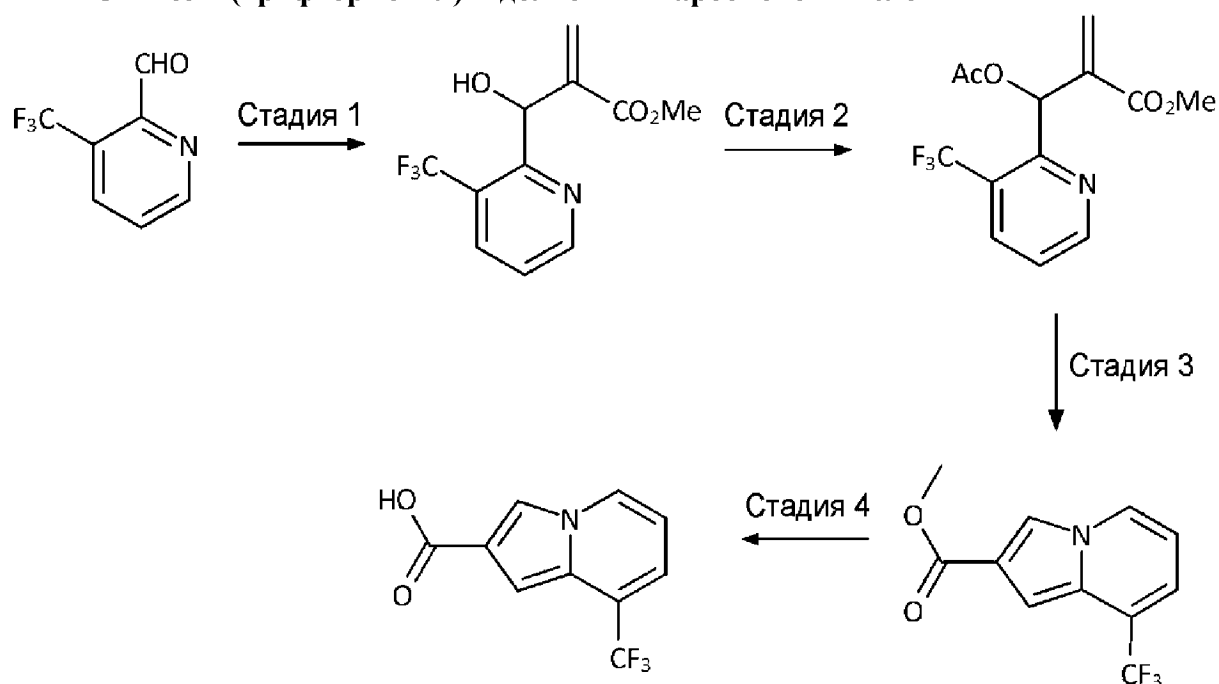
карбоксилата (1,9 г, 8,87 ммоль, выход 86,5%) в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: К суспензии этил-1-цианоиндолизин-2-карбоксилата (400,44 мг, 1,87 ммоль) в ТГФ/Н₂O (3 мл 3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (313,77 мг, 7,48 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 10 ч. Смесь выпаривали; остаток растворяли в воде (10 мл) и подкисляли 10% водн. HCl до pH 3. Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 1-цианоиндолизин-2-карбоновой кислоты (237,0 мг, 1,27 ммоль, выход 68,1%) в виде коричневого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,29 мин, m/z 215 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 6,98 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=9,1, 6,7 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,0 Гц, 1H), 13,10 (шс, 1H).

Синтез 8-(трифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-{гидрокси[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}проп-2-еноат

К раствору 3-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (5,1 г, 29,12 ммоль) и метилпроп-2-еноата (7,52 г, 87,37 ммоль, 7,92 мл) в диоксане/Н₂O (1/1 об/об, 150 мл) добавляли 1,4-диазабикло[2.2.2]октан (3,27 г, 29,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли 500 мл Н₂O и экстрагировали МТБЭ (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-гидрокси[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилпроп-2-еноата (6,1 г, 23,35 ммоль, выход 80,2%) в виде коричневого масла.

Стадия 2: Метил-2-[(ацетилокси)[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноат

Метил-2-гидрокси[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилпроп-2-еноат (5,9 г, 22,59 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (57,65 г, 564,75 ммоль, 53,38 мл) и нагревали

при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток растирали с МТБЭ (80 мл) и гасили раствор 50 мл нас. водн. NaHCO_3 . Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 6 г коричневой жидкости, которая представляла собой смесь ~1/1 метил-2-[(ацетилокси)[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноата (6,0 г, чистота 50,0%, 9,89 ммоль, выход 43,8%) и циклизованного индолизина, как показала ^1H -ЯМР. Эту смесь использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: Метил-8-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилат

Раствор метил-2-[(ацетилокси)[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноата (6,0 г, 19,79 ммоль) в 100 мл ксилола нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до кт реакцию смесь разбавляли МТБЭ (200 мл) и промывали Na_2CO_3 , насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-8-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилата (4,67 г, 19,2 ммоль, выход 97%) в виде почти белого кристаллического вещества.

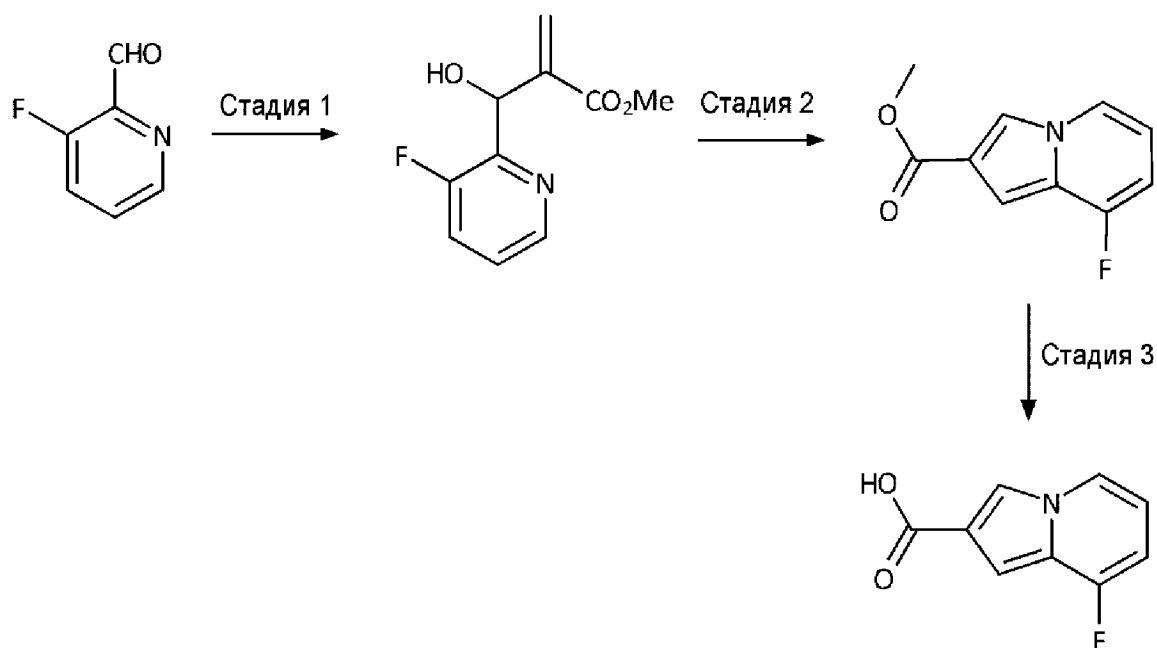
Стадия 4: 8-(трифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-8-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилата (230,0 мг, 945,79 мкмоль) в метаноле (15 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (113,63 мг, 2,84 ммоль) в H_2O (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток растирали с H_2O (50 мл). Полученный раствор подкисляли 5Н HCl до pH ~2 и экстрагировали МТБЭ (30 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 8-(трифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (180,0 мг, 785,49 мкмоль, выход 82,9%) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,19 мин, m/z 228 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,61 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 6,79 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H).

Синтез 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-[(3-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]-проп-2-еноат

К раствору 3-фторпиридин-2-карбальдегида (500,0 мг, 4,0 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли метилпроп-2-еноат (412,89 мг, 4,8 ммоль, 430,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (224,16 мг, 2,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 часов при кт и удаляли летучие вещества при пониженном давлении. Неочищенный остаток делили между CHCl_3 (15 мл) и 3% водн. H_3PO_4 (20 мл) и экстрагировали продукт CHCl_3 (2*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(3-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (430,0 мг, 2,04 ммоль, выход 54,6%) в виде желтого масла.

Стадия 2: Метил-8-фториндолизин-2-карбоксилат

Смесь метил-2-[(3-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (430,34 мг, 2,04 ммоль) и уксусного ангидрида (5,4 г, 52,9 ммоль, 5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч, затем при 140°C в течение 4 ч, после чего охлаждали и выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали смесь нас. водн. NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (гексан-EtOAc 3:2) с получением метил-8-фториндолизин-2-карбоксилата (260,0 мг, 1,35 ммоль, выход 50,4%) в виде желтого твердого вещества.

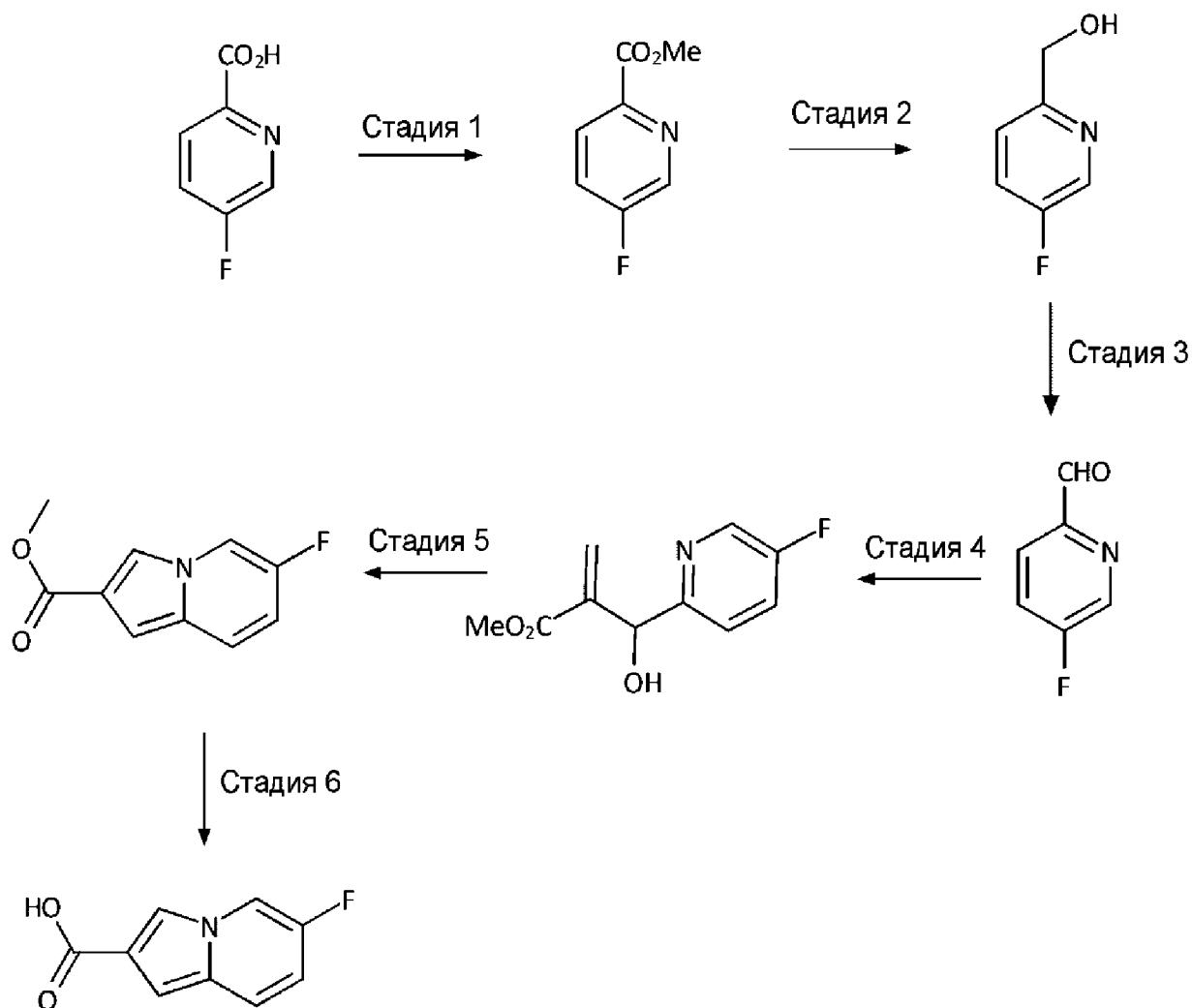
Стадия 3: 8-фториндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-8-фториндолизин-2-карбоксилата (259,87 мг, 1,35 ммоль) в MeOH-ТГФ (5 мл/5 мл) добавляли 10% водный раствор. NaOH (107,61 мг, 2,69 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривали, а остаток растворяли в H_2O (10 мл) и подкисляли 10% водн. HCl до pH 4. Осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 8-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (200,0 мг, 1,12 ммоль, выход 83%) в виде бежевого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,11 мин, m/z 178 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,53 (с, 1H), 8,23-7,99 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,72-6,52 (м, 2H).

Синтез 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-5-фторпиридин-2-карбоксилат

В охлаждаемый (0°C) раствор сухого MeOH (25 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (2,53 г, 21,26 ммоль). Добавляли 5-фторпиридин-2-карбоновую кислоту (2,0 г, 14,18 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 55°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до кт и выпаривали. Остаток растирали с NaHCO_3 (20 мл нас. водн.) и H_2O фазу экстрагировали EtOAc (3×15 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением метил-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,8 г, 11,6 ммоль, выход 81,9%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: (5-фторпиридин-2-ил)метанол

К перемешиваемому, охлаждаемому (-60°C) раствору метил-5-фторпиридин-2-карбоксилата (1,8 г, 11,6 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) под Ar по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (4,13 г, 29,01 ммоль, 5,29 мл). Реакционную смесь нагревали до кт и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли 1М HCl. Смесь перемешивали в течение 1 ч при кт и отделяли органическую фазу. Фазу H_2O

экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением (5-фторпиридин-2-ил)метанола (850,0 мг, 6,69 ммоль, выход 57,6%) в виде желтого масла.

Стадия 3: 5-фторпиридин-2-карбальдегид

К перемешиваемому раствору (5-фторпиридин-2-ил)метанола (850,0 мг, 6,69 ммоль) в сухом ДХМ (15 мл) при кт порциями добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он (2,84 г, 6,69 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч и охлаждали до 0°C , затем по каплям при перемешивании добавляли 20% водн. NaOH (1,2 г, 30,09 ммоль). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 5-фторпиридин-2-карбальдегида (300,0 мг, 2,4 ммоль, выход 35,9%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: Метил-2-[(5-фторпиридин-2-ил)(гидроксид)метил]-проп-2-еноат

К раствору 5-фторпиридин-2-карбальдегида (299,08 мг, 2,39 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли метилпроп-2-еноат (247,0 мг, 2,87 ммоль, 260,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (134,09 мг, 1,2 ммоль). Через 24 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и неочищенный остаток делили между CHCl_3 (15 мл) и H_2O (25 мл). Продукт экстрагировали CHCl_3 (2*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(5-фторпиридин-2-ил)(гидроксид)метил]проп-2-еноата (410,0 мг, 1,94 ммоль, выход 81,2%) в виде коричневого масла.

Стадия 5: Метил-6-фториндолизин-2-карбоксилат

Смесь метил-2-[(5-фторпиридин-2-ил)(гидроксид)метил]проп-2-еноата (410,0 мг, 1,94 ммоль) и уксусного ангидрида (5,4 г, 52,9 ммоль, 5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч (образование промежуточного О-ацетила контролировали по ЖХМС). Затем смесь нагревали при 140°C в течение 15 ч, охлаждали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали нас. водн. NaHCO_3 (40 мл) в течение 1 ч при кт. Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан- EtOAc 10:1) с получением метил-6-фториндолизин-2-карбоксилата (140,0 мг, 724,74 мкмоль, выход 37,3%) в виде белого твердого вещества.

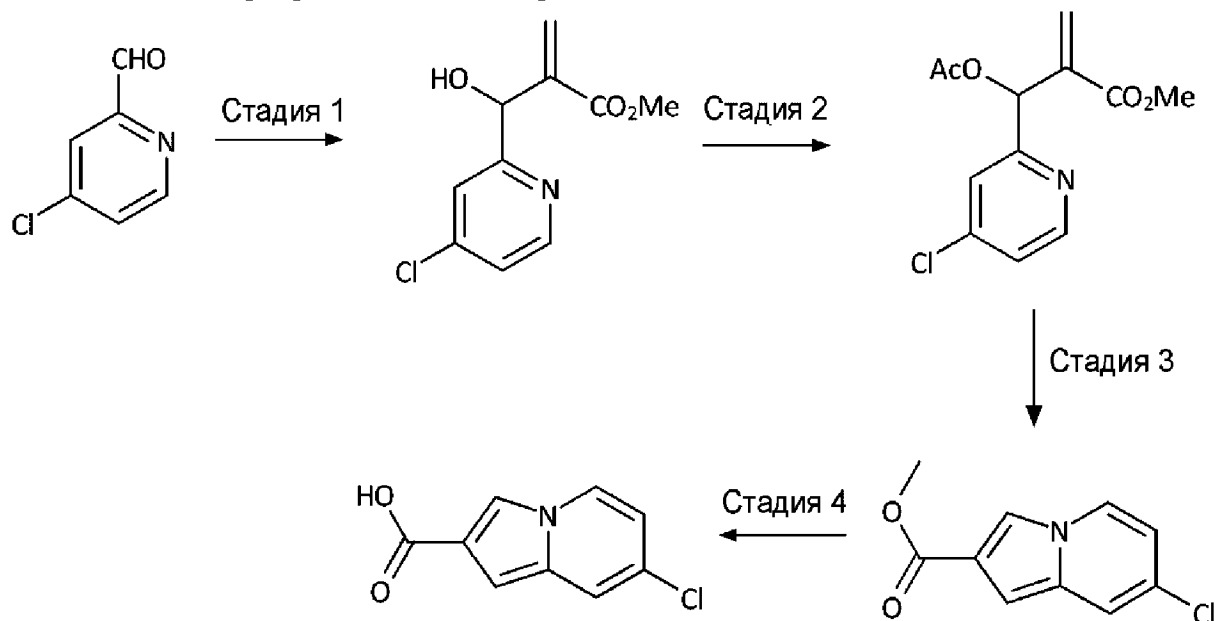
Стадия 6: 6-фториндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6-фториндолизин-2-карбоксилата (140,18 мг, 725,66 мкмоль) в $\text{MeOH}/\text{TGF}/\text{H}_2\text{O}$ (4/4/1) добавляли 20% водн. гидроксид натрия (58,05 мг, 1,45 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в H_2O . Раствор подкисляли до pH 3-4 1M HCl . Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали H_2O и растворяли в EtOAc -TGF (2:1). Раствор сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (105,0 мг, 586,11 мкмоль, выход 80,8%) в виде бежевого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,07 мин, m/z 178 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,57-12,02 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,06-7,91 (м, 1H), 7,61-7,44 (м, 1H), 6,91-6,73 (м, 2H).

Синтез 7-фториндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-[(4-хлорпиридин-2-ил)(гидроксиметил)]проп-2-еноат

К раствору 4-хлорпиридин-2-арбальдегида (500,0 мг, 3,53 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O добавляли 20 мл метилпроп-2-еноата (364,9 мг, 4,24 ммоль, 380,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (198,11 мг, 1,77 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 24 часов. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а неочищенный остаток делили между CHCl_3 и разбавленной водной фосфорной кислотой. Продукт экстрагировали CHCl_3 (2*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(4-хлорпиридин-2-ил)(гидроксиметил)]проп-2-еноата (430,0 мг, 1,89 ммоль, выход 53,5%) в виде желтого масла.

Стадия 2: Метил-2-[(ацетилокси)(4-хлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

Смесь метил-2-[(4-хлорпиридин-2-ил)(гидроксиметил)]проп-2-еноата (430,0 мг, 1,89 ммоль) и уксусного ангидрида (5,4 г, 52,9 ммоль, 5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали при кт, выпаривали в вакууме, а остаток делили между CHCl_3 (20 мл) и нас. водн. NaHCO_3 (30 мл). Органическую фазу отделяли; фазу H_2O дополнительно экстрагировали CHCl_3 (2*5 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением метил-2-[(ацетилокси)(4-хлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (490,0 мг, 1,82 ммоль, выход 96,2%) в виде коричневого масла, которое использовали в следующей стадии.

Стадия 3: Метил-7-хлориндолизин-2-карбоксилат

Смесь метил-2-[(ацетилокси)(4-хлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (490,02 мг, 1,82 ммоль) и уксусного ангидрида (2,16 г, 21,16 ммоль, 2,0 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, выпаривали в вакууме и

растворяли остаток в EtOAc (15 мл). Раствор промывали нас. водн. NaHCO_3 , затем сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (EtOAc-гексан 2:3) с получением метил-7-хлориндолизин-2-карбоксилата (215,0 мг, 1,03 ммоль, выход 56,4%) в виде оранжевого твердого вещества.

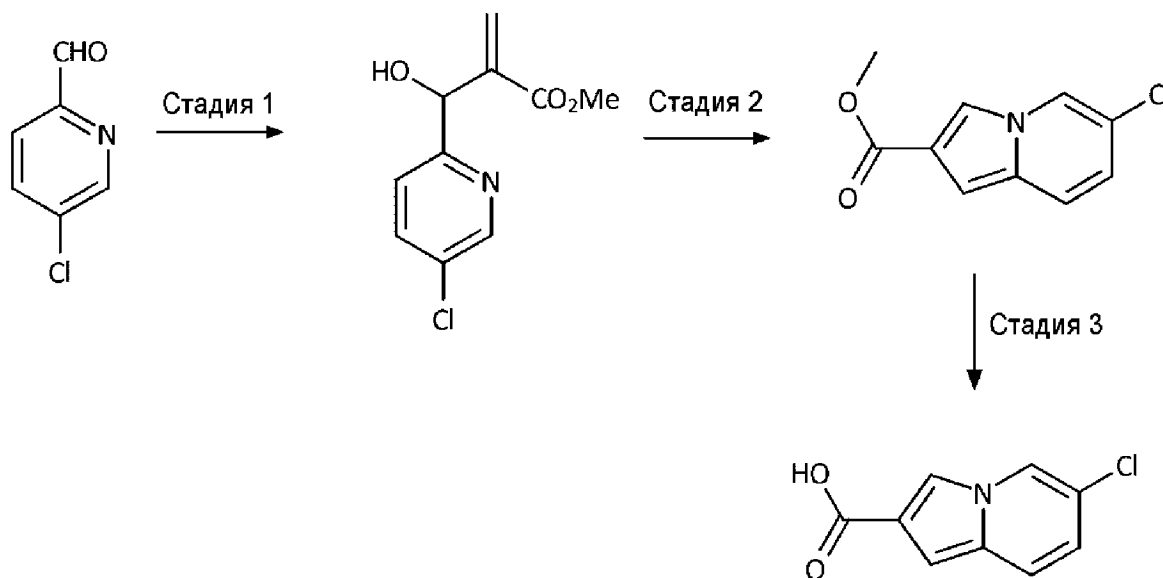
Стадия 4: 7-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-7-хлориндолизин-2-карбоксилата (215,0 мг, 1,03 ммоль) в MeOH/ТГФ/ H_2O (4/4/1) добавляли 20% водн. NaOH (82,04 мг, 2,05 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение ночи. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор охлаждали (ледяная баня, $0-5^\circ\text{C}$) и доводили до pH 3-4 1M HCl. Суспензии перемешивали в течение 30 минут, после чего продукт собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 7-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (160,0 мг, 817,99 мкмоль, выход 79,8%) в виде желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,17 мин, m/z 194/196 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 196/198 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,47 (с, 1H), 8,30 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,75-6,57 (м, 2H).

Синтез 6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)(гидроксиметил)-проп-2-еноат

К раствору 5-хлорпиридин-2-карбоксальдегида (1,0 г, 7,08 ммоль) в 20 мл диоксана и H_2O (4 мл) добавляли метилпроп-2-еноат (731,5 мг, 8,5 ммоль, 770,0 мкл) и 1,4-дизабикло[2.2.2]октан (397,16 мг, 3,54 ммоль). Через 24 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении и делили неочищенную смесь между CHCl_3 и H_2O . Продукт экстрагировали CHCl_3 (2*10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)(гидроксиметил)проп-2-еноата (1,48 г, 6,5 ммоль, выход 91,8%) в виде желтого масла.

Стадия 2: Метил-6-хлориндолизин-2-карбоксилат

Смесь метил-2-[(5-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (1,48 г, 6,5 ммоль) и уксусного ангидрида (16,2 г, 158,69 ммоль, 15,0 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч (образование промежуточного О-ацетила контролировали по ЖХМС). Смесь нагревали при 140°C в течение 10 ч, затем охлаждали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, добавляли нас. водн. NaHCO₃ и перемешивали смесь в течение 1 ч при кт. Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент гексана-EtOAc с 10:1 до 4:1) с получением метил-6-хлориндолизин-2-карбоксилата (400,0 мг, 1,91 ммоль, выход 29,3%) в виде белого твердого вещества.

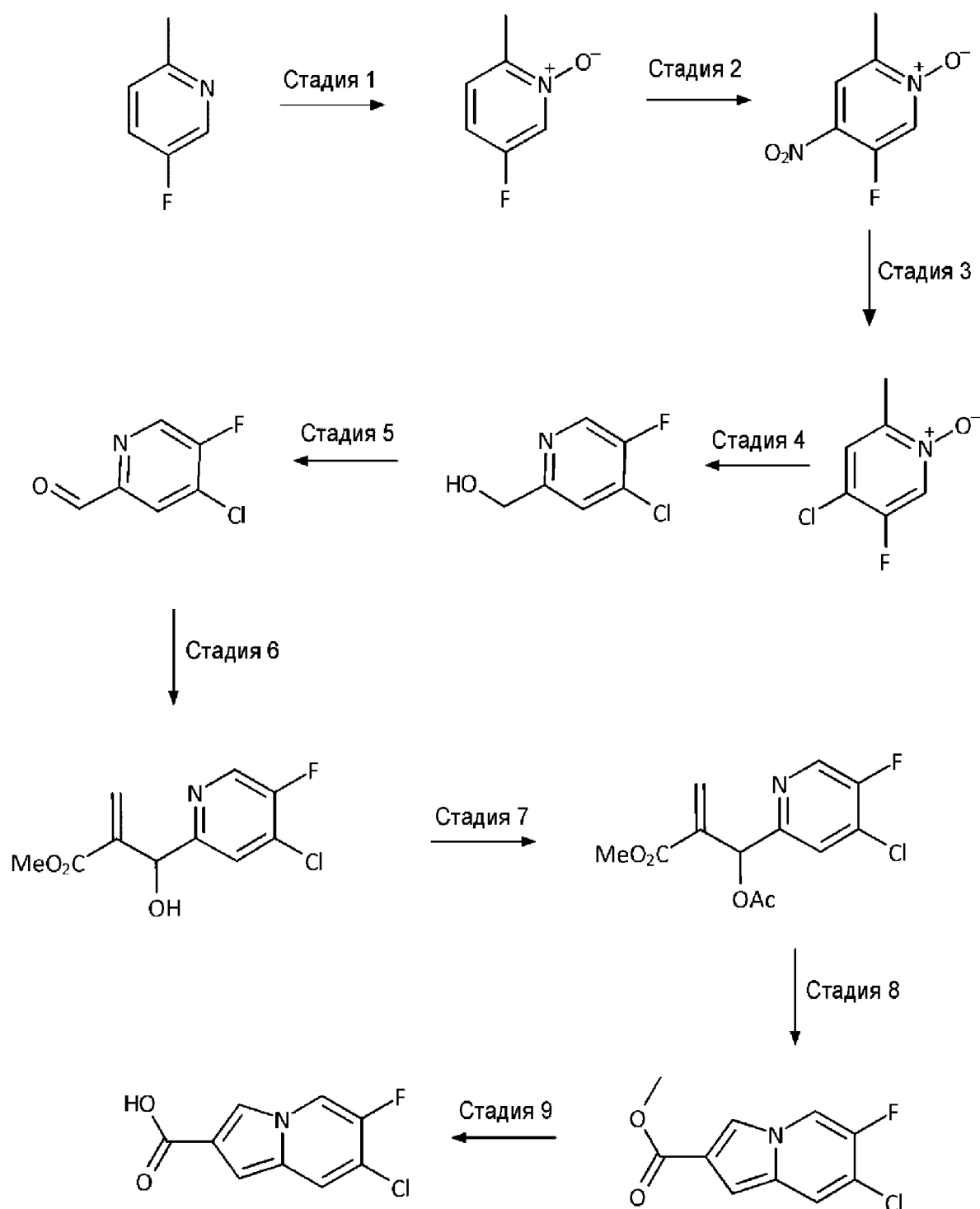
Стадия 3: 6-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6-хлориндолизин-2-карбоксилата (399,75 мг, 1,91 ммоль) в MeOH/ТГФ/H₂O (4/4/1) добавляли 20% водный гидроксид натрия (152,54 мг, 3,81 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в H₂O и доводили раствор до pH 3-4 1M HCl. Суспензию перемешивали в течение 30 минут, продукт собирали с помощью фильтрации и сушили над Na₂SO₄ с получением 6-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (305,0 мг, 1,56 ммоль, выход 81,8%) в виде бежевого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,05 мин, m/z 194/196 [M-H]⁻, m/z 196/198 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,51 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,86-6,70 (м, 2H).

Синтез 7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоновая кислота



Стадия 1: 5-фтор-2-метилпиридин-1-ий-1-олат

К охлаждаемому (5°C) раствору 5-фтор-2-метилпиридина (15,0 г, 134,99 ммоль) (1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (300 мл) порциями добавляли м-хлорнадбензойную кислоту (34,94 г, 202,49 ммоль) (1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После перемешивания в течение 16 часов раствор промывали водным бикарбонатом натрия и водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл). Объединенные органические фракции сушили и выпаривали с получением неочищенного 5-фтор-2-метилпиридин-1-ий-1-олата (11,0 г, чистота 93,0%, 80,48 ммоль, выход 59,6%).

Стадия 2: 5-фтор-2-метил-4-нитропиридин-1-ий-1-олат

Смесь конц. H_2SO_4 (50 мл) и дымящей азотной кислоты (81 мл) по каплям в течение 10 мин добавляли при охлаждении льдом (5°C) и перемешиванием к раствору 5-фтор-2-метилпиридин-1-ий-1-олата (11,0 г, 86,53 ммоль) в концентрированной серной кислоте (40 мл). Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч, а затем нагревали на паровой бане в течение 2 ч. После охлаждения раствор вливали в лед и нейтрализовали добавлением твердого карбоната аммония. Смесь экстрагировали CHCl_3 (3×35 мл), сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме до сухого вещества, которое растирали с петролейным эфиром (60/80) с получением 5-фтор-2-метил-4-нитропиридин-1-ий-1-олата (8,37 г, чистота 90,0%, 43,77 ммоль, выход 50,6%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: 4-хлор-5-фтор-2-метилпиридин-1-ий-1-олат

Оксихлорид фосфора (22,37 г, 145,91 ммоль, 13,6 мл) (3 экв.) в дихлорметане (170 мл) по каплям добавляли под Ag в охлаждаемый ($5-10^\circ\text{C}$) перемешиваемый раствор 5-фтор-2-метил-4-нитропиридин-1-оксида (8,37 г, 48,64 ммоль) (1 экв.) в дихлорметане (170 мл). После выдерживания в течение 16 ч при комнатной температуре раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч, охлаждали и вливали в лед (350 г). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем доводили до pH 13 40% гидроксидом натрия при охлаждении. Водную фазу отделяли и затем экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме. Полученное твердое вещество растирали с петролейным эфиром (60/80), собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 4-хлор-5-фтор-2-метилпиридин-1-ий-1-олата (6,72 г, чистота 97,0%, 40,35 ммоль, выход 83%).

Стадия 4: (4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанол

Трифторацетил-2,2,2-трифторацетат (1,76 г, 8,36 ммоль, 1,17 мл) (3 экв.) по каплям в течение 1 мин добавляли в перемешиваемый охлаждаемый ($10-15^\circ\text{C}$) раствор 4-хлор-5-фтор-2-метилпиридин-1-ий-1-олата (450,0 мг, 2,79 ммоль) (1 экв.) в дихлорметане (10 мл). Раствор нагревали до комнатной температуры и оставляли на 7 дней. Затем раствор вливали в лед, доводили до pH 13 при добавлении водн. нас. K_2CO_3 и 40% водн. NaOH . Водный слой отделяли и дополнительно экстрагировали дихлорметаном (15 мл), и объединенные органические слои сушили над K_2CO_3 и выпаривали с получением неочищенного продукта в виде красного масла. Чистый (4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанол (92,0 мг, чистота 97,0%, 552,36 мкмоль, выход 19,8%) получали после очистки с помощью ВЭЖХ.

Стадия 5: 4-хлор-5-фторпиридин-2-карбальдегид

К охлаждаемому (0°C) раствору (4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанола (500,0 мг, 3,09 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он (1,44 г, 3,41 ммоль) одной порцией. После полного завершения реакции (контролируемой по ^1H -ЯМР) смесь вливали в перемешиваемый водный раствор NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и перемешивали, пока органическая фаза не становилась прозрачной (приблизительно 1 ч.). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл).

Объединенные органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 4-хлор-5-фторпиридин-2-карбальдегида (400,0 мг, чистота 90,0%, 2,26 ммоль, выход 72,9%).

Стадия 6: Метил-2-[(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)-метил]проп-2-еноат

К раствору 4-хлор-5-фторпиридин-2-карбальдегида (1,21 г, 7,6 ммоль) в 18 мл диоксана и H_2O (6 мл) добавляли метилпроп-2-еноат (850,0 мг, 9,87 ммоль, 890,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (76,69 мг, 683,7 мкмоль). Через 24 часа летучие вещества удаляли при пониженном давлении, а остаток делили между CHCl_3 (100 мл) и H_2O (30 мл). Слой H_2O экстрагировали CHCl_3 (2*30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)-метил]проп-2-еноата (1,5 г, чистота 95,0%, 5,8 ммоль, выход 76,4%) в виде желтого масла.

Стадия 7: Метил-2-[(ацетилокси)(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

В одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой и обратным холодильником, вносили уксусный ангидрид (43,65 г, 427,54 ммоль) и метил-2-[(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноат (1,5 г, 6,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов с получением метил-2-[(ацетилокси)(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (1,5 г, чистота 95,0%, 4,95 ммоль, выход 81,1%) в виде раствора в As_2O .

Стадия 8: Метил-7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоксилат

Раствор метил-2-[(ацетилокси)(4-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (1,5 г, 5,21 ммоль) в As_2O нагревали с обратным холодильником под N_2 в течение 96 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем вливали в смесь льда и нас. водн. NaHCO_3 и перемешивали в течение 1 часа. Смесь экстрагировали этилацетатом (3*25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании гексаном/этилацетатом (3/1) с получением метил-7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоксилата (770,0 мг, чистота 98,0%, 3,32 ммоль, выход 63,6%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 9: 7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоновая кислота

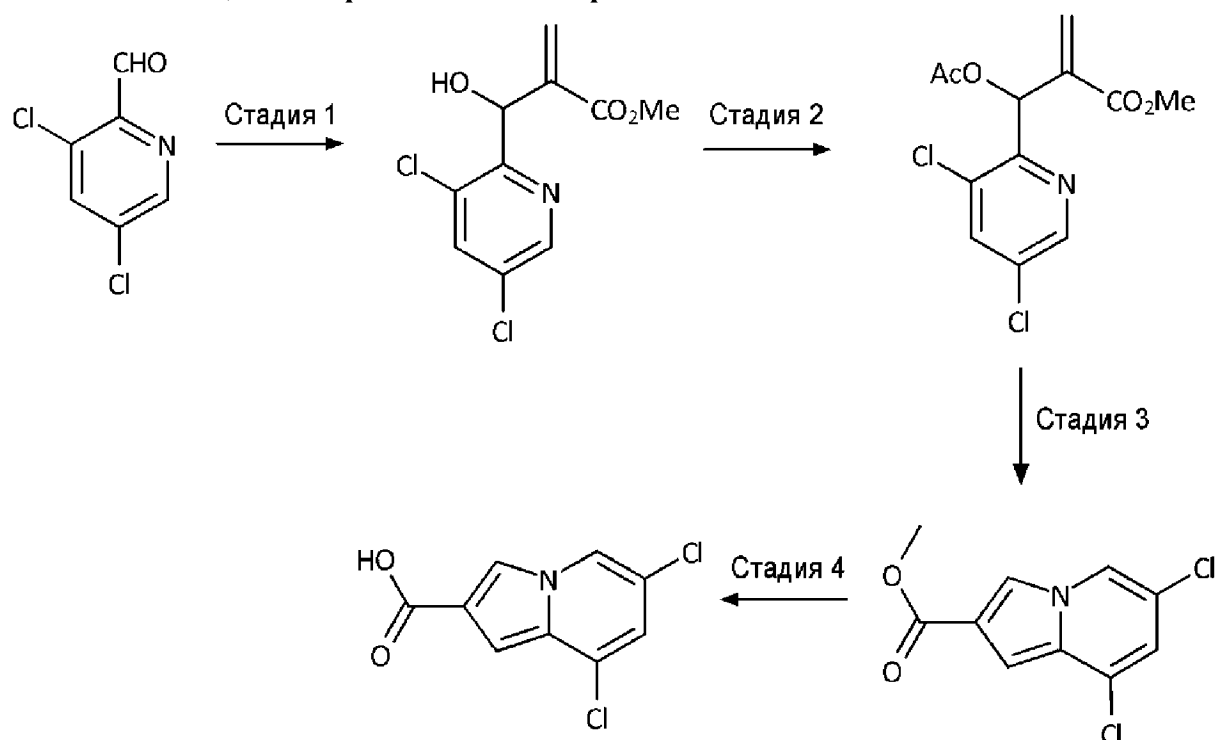
К раствору метил-7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоксилата (600,0 мг, 2,64 ммоль) в $\text{MeOH}/\text{TГФ}/\text{H}_2\text{O}$ (4/4/1) (20 мл) добавляли гидроксид натрия (527,13 мг, 13,18 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Оставшийся раствор охлаждали (0~5°C) и доводили до pH 3~4 1M HCl . Суспензии перемешивали в течение 30 минут и собирали продукт с помощью фильтрации. Осадок на фильтре сушили, с получением 7-хлор-6-фториндолизин-2-карбоновой кислоты (440,0 мг, чистота 98,0%, 2,02 ммоль, выход 76,6%) в виде желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,24 мин, m/z 212/214 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 214/216 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,56 (с, 1H), 8,69 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H),

7,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H).

Синтез 6,8-дихлориндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)(гидрокси)-метил]проп-2-еноат

К раствору 3,5-дихлорпиридин-2-карбальдегида (462,0 мг, 2,62 ммоль) и метилпроп-2-еноата (677,97 мг, 7,88 ммоль, 710,0 мкл) в диоксане/Н₂О (1/1 об/об) (15 мл) добавляли 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (294,46 мг, 2,63 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли Н₂О (200 мл) и экстрагировали 50 мл МТБЭ. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноата (570,0 мг, 2,17 ммоль, выход 82,8%) в виде коричневого масла.

Стадия 2: Метил-2-[(ацетилокси)(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

Метил-2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил]проп-2-еноат (570,0 мг, 2,17 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (5,55 г, 54,34 ммоль, 5,14 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток собирали 20 мл МТБЭ и гасили полученную смесь нас. водн. NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(ацетилокси)(3,5-дихлорпиридин-2-ил)-метил]проп-2-еноата (450,0 мг, 1,48 ммоль, выход 68,1%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 3: Метил-6,8-дихлориндолизин-2-карбоксилат

Метил-2-[(ацетилокси)(3,5-дихлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат (440,0 мг, 1,45 ммоль) растворяли в 15 мл ксилола и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали при кт, разбавляли МТБЭ (50 мл), гасили водным

раствором NaHCO_3 (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-6,8-дихлориндолизин-2-карбоксилата (360,0 мг, 1,47 ммоль, выход 98,9%) в виде светло-желтых кристаллов.

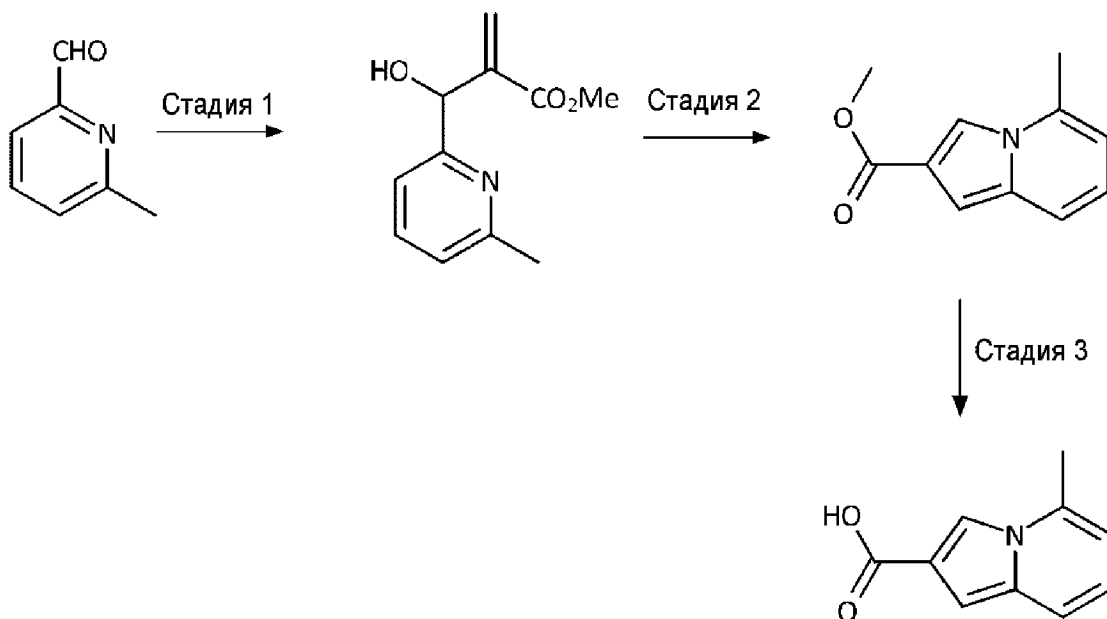
Стадия 4: 6,8-дихлориндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6,8-дихлориндолизин-2-карбоксилата (360,0 мг, 1,47 ммоль) в метаноле 50 (мл) добавляли раствор гидроксида натрия (589,92 мг, 14,75 ммоль) в H_2O (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кт. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток собирали H_2O (100 мл). Полученный раствор подкисляли 5Н HCl до $\text{pH} \sim 2$ и экстрагировали МТБЭ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением 6,8-дихлориндолизин-2-карбоновой кислоты (220,0 мг, 956,32 мкмоль, выход 64,8%) в виде желтого порошка.

Rt (Метод G) 1,29 мин, m/z 228/230 $[\text{M}-\text{H}]^-$, m/z 230/232 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,62 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,14 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,85 (с, 1H).

Синтез 5-метилиндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: метил-2-[гидрокси(6-метилпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

К раствору 6-метилпиридин-2-карбальдегида (500,0 мг, 4,13 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли метилпроп-2-еноат (426,24 мг, 4,95 ммоль, 450,0 мкл) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (231,41 мг, 2,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение 24 часов, летучие вещества удаляли при пониженном давлении и делили неочищенную смесь между CHCl_3 и H_2O . Продукт экстрагировали CHCl_3 (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[гидрокси(6-метилпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (580,0 мг, 2,8 ммоль, выход 67,8%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Метил-5-метилиндолизин-2-карбоксилат

Смесь метил-2-[гидрокси(6-метилпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноата (580,46 мг, 2,8 ммоль) и уксусного ангидрида (5,4 г, 52,9 ммоль, 5,0 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл) и промывали нас. водн. NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (гексан-EtOAc 3:1) с получением метил-5-метилиндолизин-2-карбоксилата (350,0 мг, 1,85 ммоль, выход 66%) в виде бежевого твердого вещества.

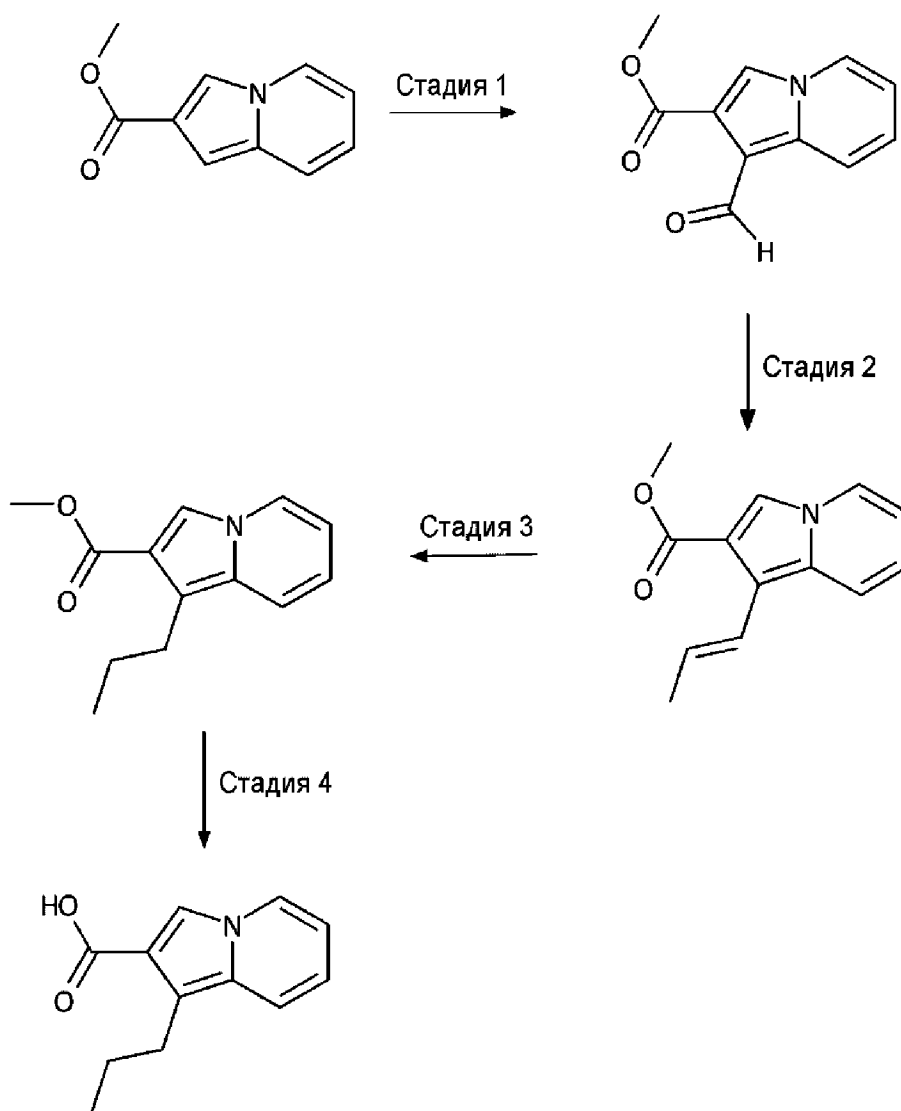
Стадия 3: 5-метилиндолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-5-метилиндолизин-2-карбоксилата (350,05 мг, 1,85 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 20% H₂O раствор гидроксида натрия (147,99 мг, 3,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали и выпаривали; остаток растворяли в H₂O и подкисляли 2М HCl до pH 4. Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации и сушили с получением 5-метилиндолизин-2-карбоновой кислоты (250,0 мг, 1,43 ммоль, выход 77,1%) в виде серого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,16 мин, m/z 176 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12,35 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,40 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,76 (дд, J=9,3, 6,8 Гц, 1H), 6,56 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,52 (с, 3H).

Синтез 3-пропилиндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-3-формилиндолизин-2-карбоксилат

Раствор оксихлорида фосфора (14,89 г, 97,09 ммоль, 9,05 мл) (1,7 экв.) в ДМФА (300 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К охлаждаемому (0°C) перемешиваемому раствору метилиндолизин-2-карбоксилата (10,01 г, 57,11 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (1100 мл), добавляли 2/3 ранее полученного раствора POCl₃ в ДМФА (200 мл, 1,1 экв.). После перемешивания при кт в течение 2 ч, реакцию гасили нас. водн. NaHCO₃. Органический слой промывали H₂O (0,5 л), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-3-формилиндолизин-2-карбоксилата (8,0 г, чистота 95,0%, 37,4 ммоль, выход 65,5%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: Метил-3-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]индолизин-2-карбоксилат

К охлаждаемому (-15°C) раствору этил(трифенил)фосфоний-бромид (13,7 г, 36,91 ммоль) в безводном ТГФ (200 мл) под Ag медленно добавляли n-BuLi (16 мл, 2,5 М в н-гексане). Смесь нагревали до кт и перемешивали в течение 1,5 ч. Затем к раствору по каплям добавляли раствор метил-3-формилиндолизин-2-карбоксилата (2,5 г, 12,3 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) и перемешивали реакцию при кт еще 24 ч. Реакционную смесь

охлаждали и гасили добавлением H_2O (200 мл). Добавляли МТБЭ (150 мл) и перемешивали полученную смесь при кт в течение 15 мин. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали фильтрат при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-3-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]индолизин-2-карбоксилата (500,0 мг, чистота 95,0%, 2,21 ммоль, выход 17,9%).

Стадия 3: Метил-3-пропилиндолизин-2-карбоксилат

К раствору метил-3-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]индолизин-2-карбоксилата (150,0 мг, 696,85 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 10% Pd на угле (5 масс.%). Смесь гидрировали под давлением 1 бар и затем оставляли с перемешиванием при кт на 1 ч (контроль по ^1H -ЯМР). Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного метил-3-пропилиндолизин-2-карбоксилата (150,0 мг, чистота 91,0%, 628,27 мкмоль, выход 90,2%), который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки

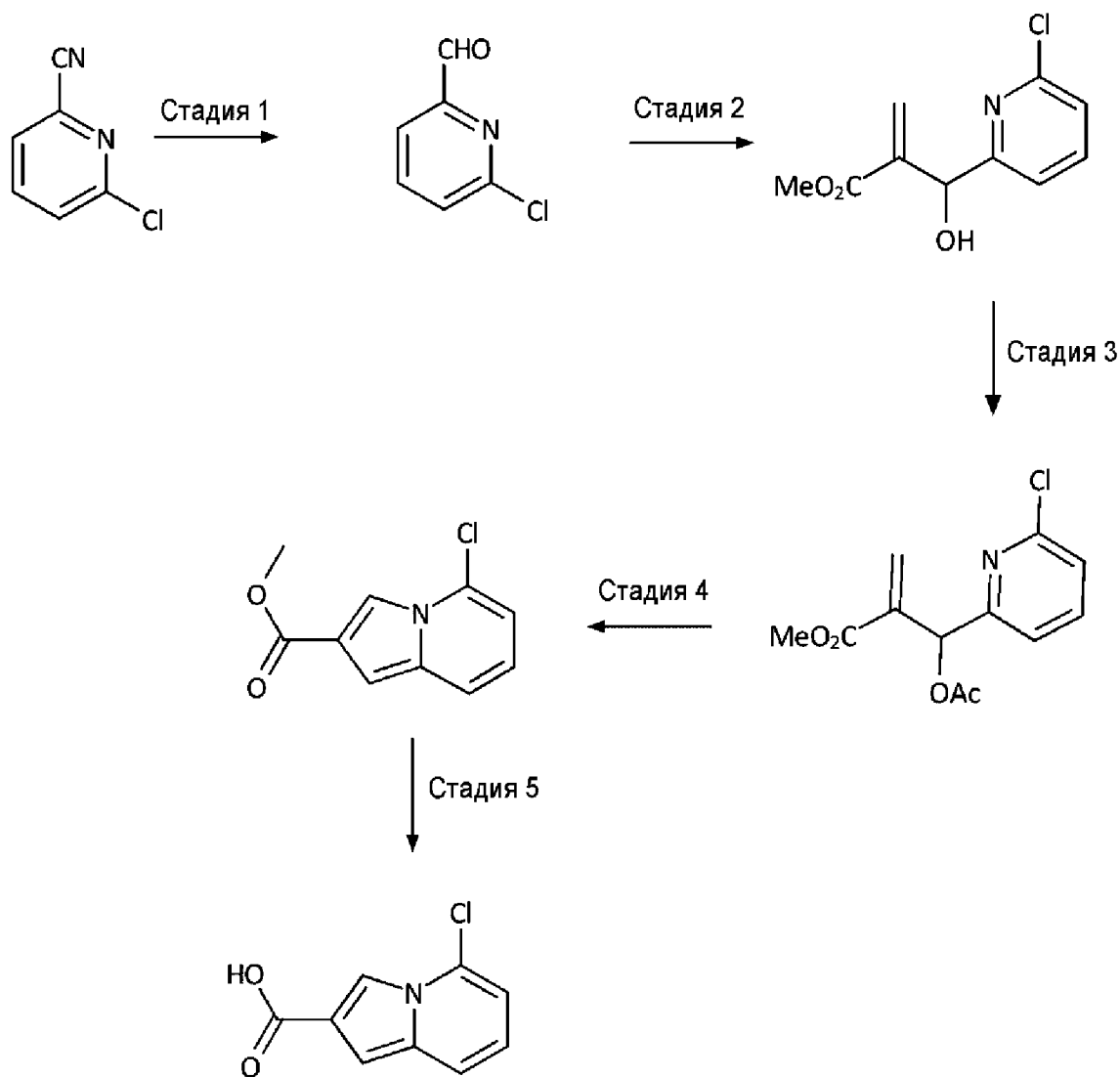
Стадия 4: 3-пропилиндолизин-2-карбоновая кислота

Метил-3-пропилиндолизин-2-карбоксилат (399,81 мг, 1,84 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (108,11 мг, 2,58 ммоль) перемешивали в смеси ТГФ: H_2O : CH_3OH (об/об 3:1:1, 50 мл) при 50°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении и подкисляли до pH 4 насыщенным раствором лимонной кислоты. Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали H_2O (3×50 мл), а затем сушили в вакууме при 45°C с получением 3-пропилиндолизин-2-карбоновой кислоты (244,0 мг, чистота 94,0%, 1,13 ммоль, выход 61,3%) в виде желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,32 мин, m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,75-6,67 (м, 2H), 6,63 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,22 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,56 (г, J=7,4 Гц, 2H), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Синтез 5-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: 6-хлорпиколинальдегид.

К охлаждаемому (-78°C) перемешиваемому раствору 6-хлорпиколинитрила (15,0 г, 108 ммоль) в дихлорметане (500 мл) под потоком аргона добавляли DIBAL-H (23 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, поддерживая температуру ниже -60°C . Затем смесь охлаждали до -78°C и останавливали реакцию H_2O (46 мл). Полученную суспензию нагревали до кт и подкисляли до pH 4 соляной кислотой (приблизительно 50 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 8:2) с получением 4,15 г (29,3 ммоль, 27%) 6-хлорпиколинальдегида.

Стадия 2: метил-2-((6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-акрилат

К смеси 6-хлорпиколинальдегида (3,15 г, 22,3 ммоль), диоксана (27 мл) и H_2O (9 мл) добавляли метилметакрилат (2,30 г, 23,0 ммоль) и DABCO (0,250 г, 2,23 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, затем сушили над Na_2SO_4 и

выпаривали при пониженном давлении с получением 5,00 г (22,0 ммоль, 99%) метил-2-((6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата.

Стадия 3: метил-2-[(ацетилокси)(6-хлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

Смесь метил-2-((6-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилат (5,00 г, 22,0 ммоль) и уксусного ангидрида (40 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали до кт и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: метил-5-хлориндолизин-2-карбоксилат

Раствор метил-2-(ацетокси(6-хлорпиридин-2-ил)метил)акрилат, полученный в предыдущей стадии, вливали в H₂O (250 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×70 мл). Органический экстракт промывали H₂O (3×100 мл) и раствором NaHCO₃ (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/этилацетат 8:2) с получением 2,00 г (9,54 ммоль, 44%) соединения метил-5-хлориндолизин-2-карбоксилат.

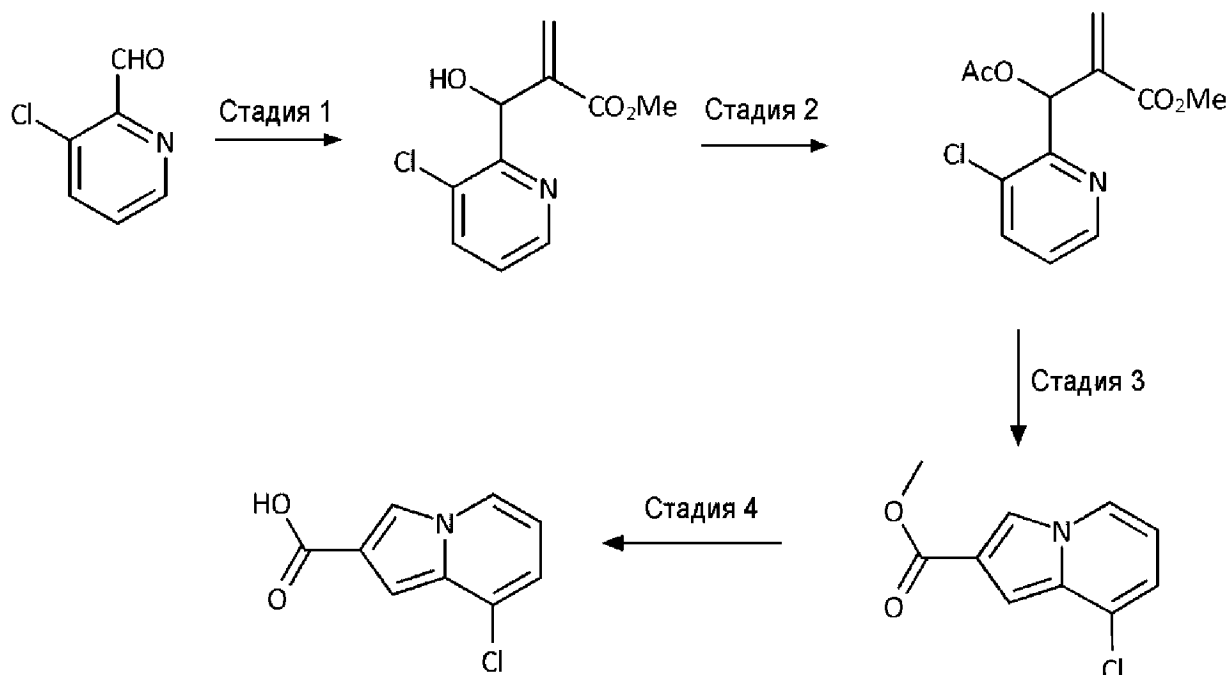
Стадия 5: 5-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К смеси метил-5-хлориндолизин-2-карбоксилата (1,20 г, 5,72 ммоль), ТГФ (8 мл), метанола (8 мл) и H₂O (4 мл) добавляли раствор NaOH (0,275 г, 6,88 ммоль) в H₂O (3 мл). Смесь перемешивали при кт в течение 1 ч. Летучие вещества выпаривали, а остаток смешивали с H₂O (10 мл). Полученный раствор подкисляли NaHSO₄ (3,00 г). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали H₂O и сушили с получением 1,10 г (5,62 ммоль, 98%) 5-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,18 мин, m/z 196 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,63 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,84 (т, J=8,0 Гц, 1H).

Синтез 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислота



Стадия 1: метил-2-((3-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)-акрилат

К смеси 3-хлорпиридинальдегида (7,10 г, 50,2 ммоль), диоксана (60 мл) и H_2O (20 мл) добавляли метилакрилат (5,40 мл, 59,6 ммоль) и DABCO (0,340 г, 3,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и H_2O (50 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 8,00 г (35,1 ммоль, 70%) метил-2-((3-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)-метил)акрилата.

Стадия 2: 2-[(ацетилокси)(3-хлорпиридин-2-ил)метил]проп-2-еновая кислота

Смесь метил-2-((3-хлорпиридин-2-ил)(гидрокси)метил)акрилата (8,00 г, 35,1 ммоль) и уксусного ангидрида (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 ч, затем выпаривали при пониженном давлении (80°C). Остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: метил-8-хлориндолизин-2-карбоксилат

Метил-2-(ацетокси(3-хлорпиридин-2-ил)метил)акрилат смешивали с H_2O и экстрагировали МТБЭ. Органический экстракт промывали нас. водн. NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением 5,90 г (28,1 ммоль, 80% в 2 стадиях) метил-8-хлориндолизин-2-карбоксилата.

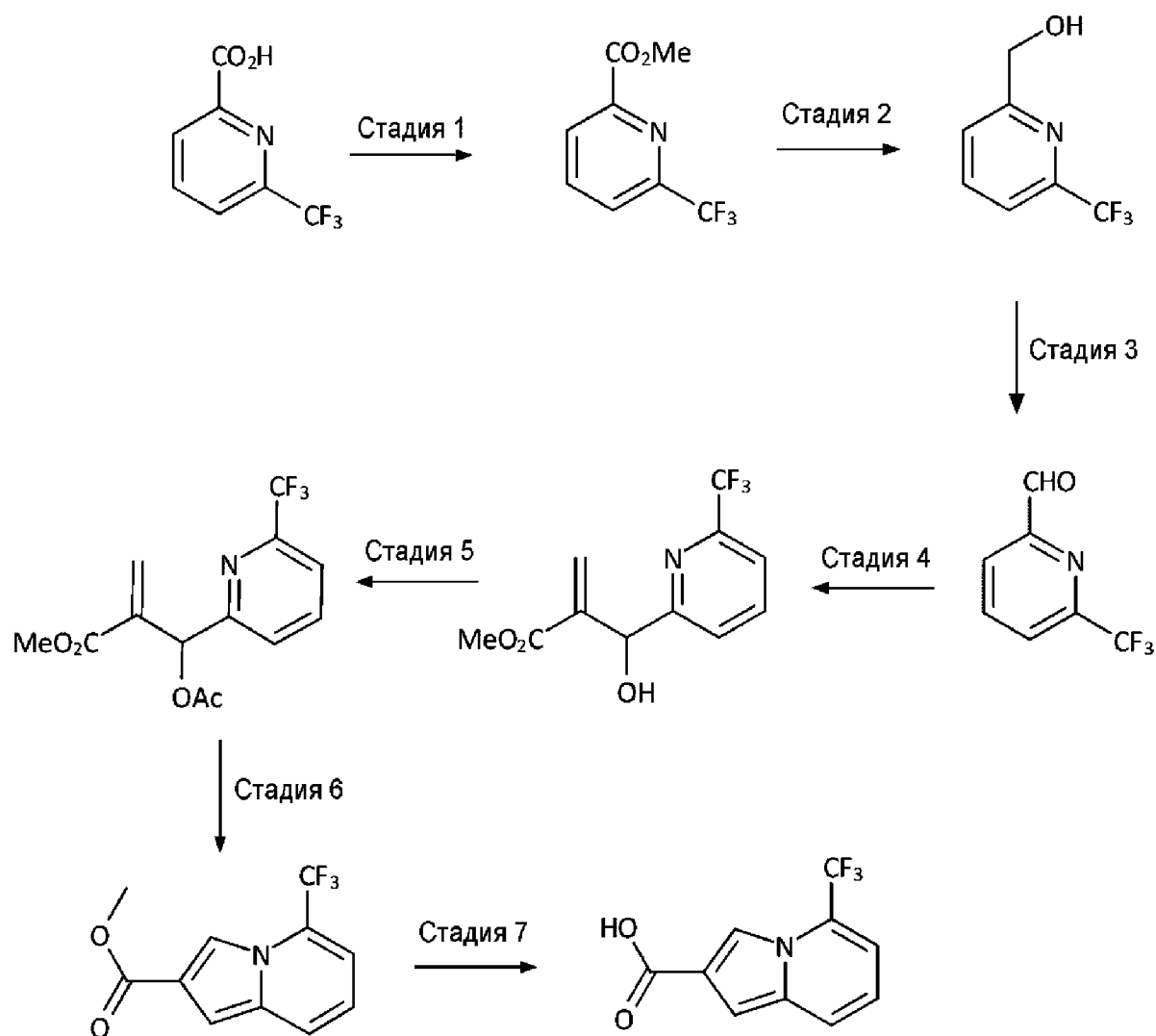
Стадия 4: 8-хлориндолизин-2-карбоновая кислота

К смеси метил-8-хлориндолизин-2-карбоксилата (2,50 г, 11,9 ммоль), ТГФ (8 мл), метанола (8 мл) и H_2O (2 мл) добавляли раствор NaOH (1,43 г, 35,7 ммоль) в H_2O (7 мл). Смесь перемешивали при кт в течение ночи, затем летучие вещества выпаривали, а остаток смешивали с H_2O . Полученную суспензию промывали этилацетатом, а затем подкисляли соляной кислотой. Осадок собирали с помощью фильтрации, затем сушили с получением 2,00 г (10,2 ммоль, 86%) 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты.

Rt (Метод G) 1,08 мин, m/z 194 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,55 (с, 1H), 8,31 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,67 (т, $J=7,1$ Гц, 1H).

Синтез 5-(трифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (8,8 г, 46,05 ммоль) в сухом MeOH (150 мл) осторожно добавляли серную кислоту (6,77 г, 69,07 ммоль, 3,76 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток делили между МТБЭ (200 мл) и нас. водн. NaHCO_3 (200 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-6-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата (8,0 г, 39,0 ммоль, выход 84,7%) в виде светло-желтого кристаллического вещества.

Стадия 2: [6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанол

К перемешиваемому раствору метил-6-(трифторметил)пиколината (8,0 г, 39,0 ммоль) в сухом толуоле (200 мл) при кт по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (16,64 г, 117,0 ммоль, 112,5 мл). Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь гасили раствором HCl (1М, 50 мл), затем подщелачивали 10% водн. NaOH , пока осадок не растворялся. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением [6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метанола (6,0 г, чистота 96,0%, 32,52 ммоль, выход 83,4%) в

виде желтой жидкости.

Стадия 3: 6-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегид

К раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанола (6,0 г, 33,87 ммоль) в 100 мл ДХМ добавляли 1,1,1-трис(ацетокси)-1,1-дигидро-1,2-бензидоксол-3(1H)-он (17,24 г, 40,65 ммоль) несколькими порциями, поддерживая температуру ниже 30°C (охлаждающая баня с H₂O). После полного окончания реакции (контролируемой по ¹H-ЯМР) смесь вливали в перемешиваемый водный раствор Na₂CO₃ и Na₂S₂O₃ и перемешивали, пока органическая фаза не становилась прозрачной (приблизительно 15 мин). Слои разделяли и экстрагировали водный слой ДХМ (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением 6-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (9,0 г, чистота 33,0%, 16,96 ммоль, выход 50,1%) в виде светло-коричневой жидкости.

Стадия 4: Метил-2-{гидрокси[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил}проп-2-еноат

К раствору 6-(трифторметил)пиридин-2-карбальдегида (3,3 г, 18,85 ммоль) и метилпроп-2-еноата (4,87 г, 56,53 ммоль, 5,12 мл) в диоксане/H₂O (1/1 об/об) (100 мл) добавляли 1,4-дизабицикло[2.2.2]октан (2,11 г, 18,84 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение ночи. Затем смесь разбавляли H₂O (300 мл) и экстрагировали МТБЭ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-гидрокси[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилпроп-2-еноата (2,7 г, 10,34 ммоль, выход 54,9%) в виде коричневого масла.

Стадия 5: Метил-2-[(ацетилокси)[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноат

Метил-2-гидрокси[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метилпроп-2-еноат (2,7 г, 10,34 ммоль) растворяли в уксусном ангидриде (26,39 г, 258,46 ммоль, 24,43 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, остаток растирали со 100 мл МТБЭ и гасили полученную смесь нас. водн. NaHCO₃. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением метил-2-[(ацетилокси)[6-(трифторметил)-пиридин-2-ил]метил]проп-2-еноата (3,0 г, 9,89 ммоль, выход 95,7%) в виде коричневой жидкости.

Стадия 6: Метил-5-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилат

Метил-2-[(ацетилокси)[6-(трифторметил)пиридин-2-ил]метил]-проп-2-еноат (3,0 г, 9,89 ммоль) растворяли в ксилоле (70 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение недели. Реакционную смесь охлаждали до кт, разбавляли МТБЭ (50 мл), гасили водным раствором NaHCO₃, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали при пониженном давлении с получением темно-коричневого масла, которое очищали с помощью флеш-хроматографии (Companion comb flash; SiO₂ (120 г), петролейный эфир/МТБЭ с МТБЭ от 0~12%, скорость потока=85 мл/мин, Rv=7 CV), с получением метил-5-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилата (67,0 мг, 275,51 мкмоль,

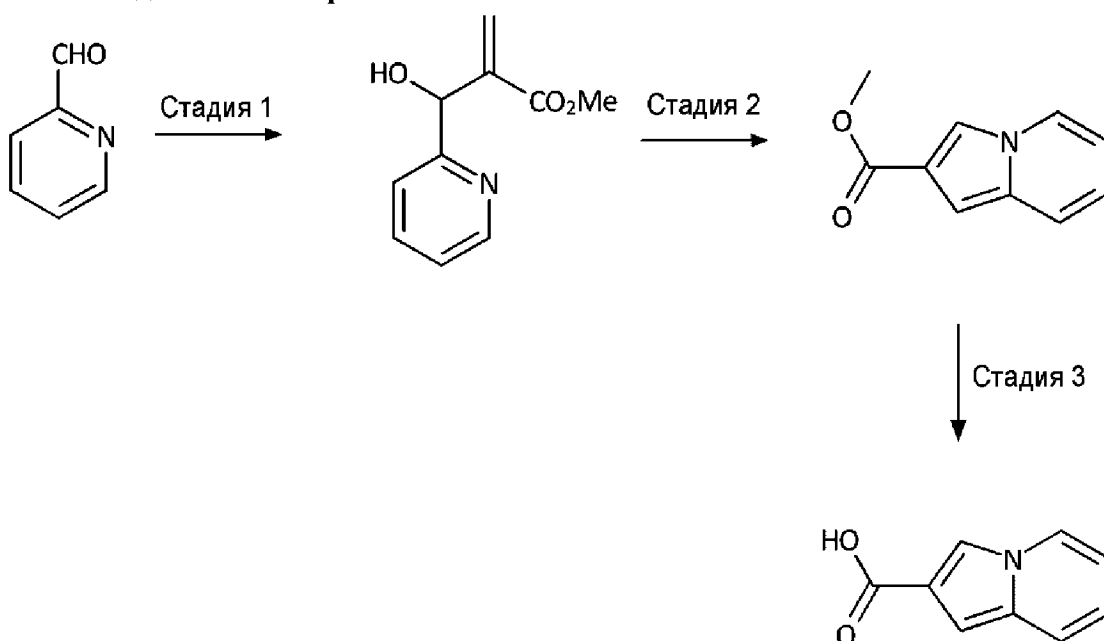
выход 2,8%) в виде светло-желтых кристаллов.

Стадия 7: 5-(трифторметил)индолизин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-5-(трифторметил)индолизин-2-карбоксилата (67,0 мг, 275,51 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (12,71 мг, 302,9 мкмоль) в 1 мл H₂O. Полученную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, а остаток растирали с H₂O (15 мл). Полученный раствор подкисляли 2Н HCl до pH~2 и экстрагировали МТБЭ (4×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением 5-(трифторметил)индолизин-2-карбоновой кислоты (47,0 мг, 205,1 мкмоль, выход 74,5%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Rt (Метод G) 1,10 мин, m/z 230 [M+H]⁺

Синтез индолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-(гидрокси (пиридин-2-ил)метил)акрилат

Пиридин-2-карбальдегид (0,85 г, 1 экв.), метилакрилат (3 экв.) растворяли в смеси диоксана/H₂O (1/1) и перемешивали при комнатной температуре в присутствии DABCO (1 экв.). После полного окончания реакции (контролируемой по ТСХ) смесь разбавляли МТБЭ и дважды экстрагировали. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворители при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с получением метил-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)акрилата (1 г, выход 65%).

Стадия 2: Метил-индолизин-2-карбоксилат

В реакционный сосуд вносили метил-2-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)акрилат (0,74 г) и уксусный ангидрид. Затем в реакционную смесь пропускали Ar и нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. Охлажденный раствор вливали в лед с насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и перемешивали в течение 1 часа, после чего полученную смесь экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенные органические слои

сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением метил-индолизин-2-карбоксилата (0,2 г, выход 30%).

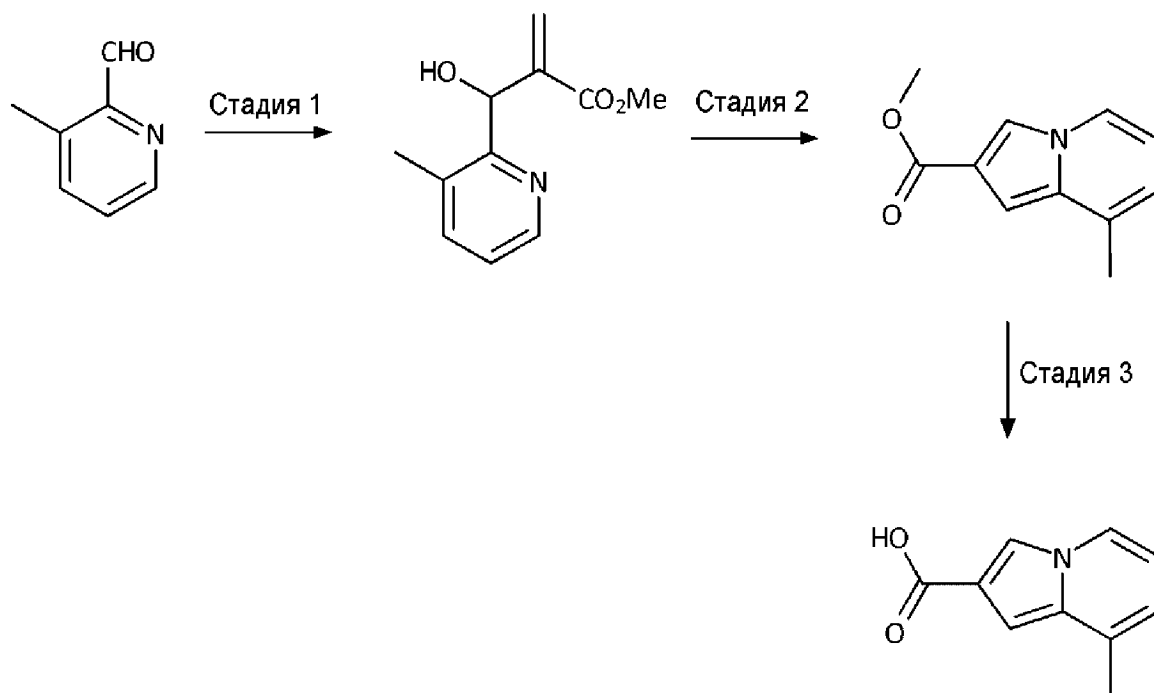
Стадия 3: индолизин-2-карбоновая кислота

Сложный метиловый эфир (0,164 г) растворяли в $\text{MeOH}/\text{ТГФ}/\text{H}_2\text{O}$ (4/4/1) и добавляли NaOH (20% водн., 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 12 часов. Затем смесь выпаривали до 1/2 объема при пониженном давлении и подкисляли полученный раствор до $\text{pH}=3-4$ (1N HCl) при $0-5^\circ\text{C}$. Осадок отфильтровывали и сушили с получением индолизин-2-карбоновой кислоты (0,13 г, выход 86%)

Rt (Метод G) 0,91 мин, m/z 160 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 (с, 1H), 8,26 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=9,1, 6,5$ Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,62 (т, $J=6,7$ Гц, 1H).

Синтез 8-метилиндолизин-2-карбоновой кислоты



Стадия 1: Метил-2-[гидрокси(3-метилпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

Проводили, как описано для индолизин-2-карбоновой кислоты, начиная с 3-метилпиридин-2-карбальдегида (выход 58%).

Стадия 2: метил-2-[(ацетилокси)(3-метилпиридин-2-ил)метил]проп-2-еноат

Проводили, как описано для индолизин-2-карбоновой кислоты (выход 42%)

Стадия 3: 8-метилиндолизин-2-карбоновая кислота

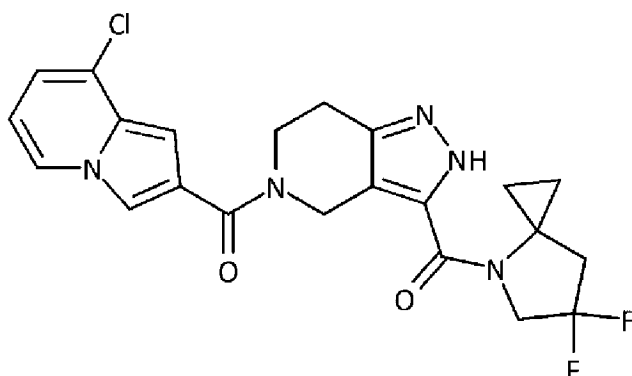
Проводили, как описано для индолизин-2-карбоновой кислоты (выход 83%)

Rt (Метод G) 1,11 мин, m/z 174 $[\text{M}-\text{H}]^-$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,27 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,63-6,49 (м, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 1

8-хлор-2-(3-{6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин



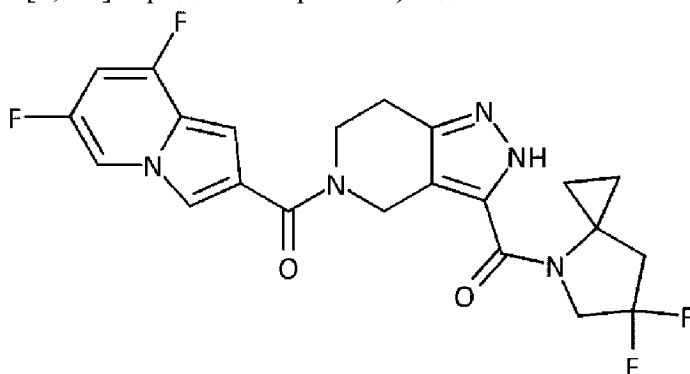
Трет-бутил-3-(6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,298 г, 0,581 ммоль) растворяли в 4М НСl-диоксане (4 мл, 16,00 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли 4М НСl-диоксан (4 мл, 16,00 ммоль). Через 6 ч смесь выпаривали, а остаток обрабатывали DIPEA (0,305 мл, 1,744 ммоль) и $1/4$ смеси отбирали в новый сосуд. В этот новый сосуд добавляли раствор 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (0,028 г, 0,145 ммоль) и HATU (0,055 г, 0,145 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при кт в течение ночи, а затем очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (0,035 г, 0,076 ммоль, выход 52%).

Rt (Метод J) 1,45 мин, m/z 460 [M+H]⁺

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,14 (с, 1Н), 8,31 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 8,00 (м, 1Н), 6,98 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 6,66 (м, 2Н), 4,72 (м, 2Н), 4,46 (т, J=13,6 Гц, 2Н), 3,85 (т, J=5,7 Гц, 2Н), 2,82 (с, 2Н), 2,46 (м, 2Н), 1,92 (м, 2Н), 0,63 (м, 2Н).

Пример 2

6,8-дифтор-2-(3-{6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил}-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин



Трет-бутил-3-(6,6-дифтор-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбонил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (0,298 г, 0,581 ммоль) растворяли в 4М НСl-диоксане (4 мл, 16,00 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Затем добавляли 4М НСl-диоксан (4 мл, 16,00 ммоль).

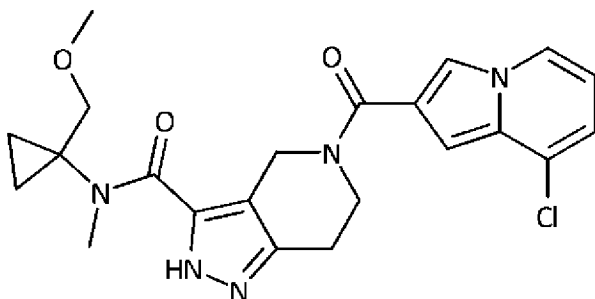
Через 6 ч смесь выпаривали, а остаток обрабатывали DIPEA (0,305 мл, 1,744 ммоль) и $1/4$ смеси отбирали в новый сосуд. В этот новый сосуд добавляли раствор 6,8-дифториндолизин-2-карбоновой кислоты (0,029 г, 0,145 ммоль) и HATU (0,055 г, 0,145 ммоль) в сухом N, N-диметилформамиде (1 мл). Смесь перемешивали при кт в течение ночи, а затем очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ с получением целевого продукта в виде белого твердого вещества (0,024 г, 0,052 ммоль, выход 36%).

Rt (Метод J) 1,43 мин, m/z 462 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,14 (с, 0H), 8,53-8,36 (м, 1H), 8,08-7,88 (м, 1H), 7,06-6,90 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,01-4,56 (м, 2H), 4,55-4,32 (м, 2H), 3,93-3,71 (м, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,05-1,68 (м, 2H), 0,77-0,49 (м, 2H).

Пример 3

5-(8-хлориндолизин-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)-циклопропил]-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



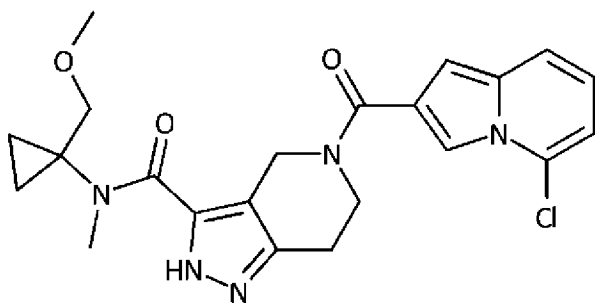
К раствору 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (11,0 мг, 0,056 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (0,4 мл) добавляли HATU (25,7 мг, 0,068 ммоль). В отдельном сосуде дигидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамида (19 мг, 0,056 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (0,400 мл) и добавляли ТЭА (0,039 мл, 0,282 ммоль). Через 5 минут колбы объединяли и перемешивали в течение ночи. Добавляли несколько капель воды и очищали смесь непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0094 г, 0,021 ммоль, выход 38%).

Rt (Метод А) 3,11 мин, m/z 442/444 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,19-12,81 (м, 1H), 8,31 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,69-6,62 (м, 2H), 4,96-4,51 (м, 2H), 3,96-3,80 (м, 2H), 3,63-3,38 (м, 1H), 3,30-3,16 (м, 5H), 3,12-2,71 (м, 4H), 0,92-0,63 (м, 4H).

Пример 4

5-(5-хлориндолизин-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)-циклопропил]-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



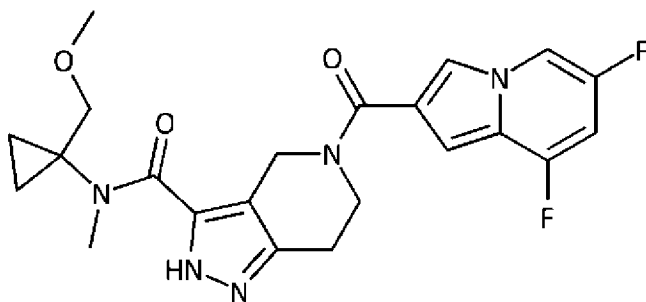
К раствору 5-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (11,0 мг, 0,056 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли НАТУ (25,7 мг, 0,068 ммоль). В отдельном сосуде дигидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид (19 мг, 0,056 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (0,500 мл) и добавляли ТЭА (0,039 мл, 0,282 ммоль). Через 5 минут колбы объединяли и перемешивали в течение ночи. Добавляли несколько капель воды и очищали смесь непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0137 г, 0,031 ммоль, выход 55%).

Rt (Метод А) 3,10 мин, m/z 442/444 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,14-12,85 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,98 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,89-6,79 (м, 2H), 4,96-4,49 (м, 2H), 3,99-3,74 (м, 2H), 3,58-3,38 (м, 1H), 3,30-3,13 (м, 5H), 3,10-2,69 (м, 4H), 0,94-0,58 (м, 4H).

Пример 5

5-(6,8-дифториндолизин-2-карбонил)-N-[1-(метоксиметил)-циклопропил]-N-метил-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



К раствору 6,8-дифториндолизин-2-карбоновой кислоты (11,1 мг, 0,056 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (0,5 мл) добавляли НАТУ (25,7 мг, 0,068 ммоль). В отдельном сосуде дигидрохлорид N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид (19 мг, 0,056 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (0,500 мл) и добавляли ТЭА (0,039 мл, 0,282 ммоль). Через 5 минут колбы объединяли и перемешивали в течение ночи. Добавляли несколько капель воды и очищали смесь непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0137 г, 0,031 ммоль, выход 55%).

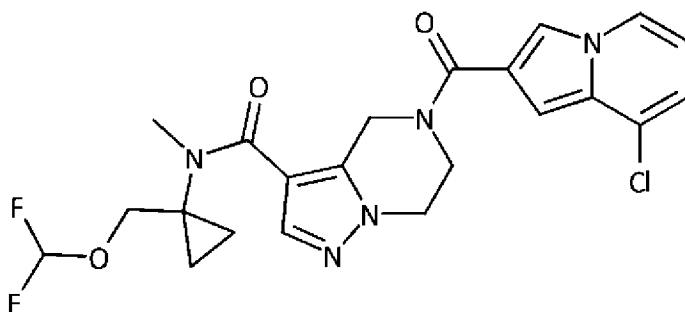
Rt (Метод А) 3,09 мин, m/z 442/444 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,14-12,77 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,07-6,96 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,06-4,45 (м, 2H), 3,95-3,76 (м, 2H), 3,60-3,38 (м, 1H), 3,25 (с, 5H),

3,10-2,70 (м, 4H), 0,94-0,47 (м, 4H).

Пример 6

5-(8-хлориндолизин-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)метил]-циклопропил}-N-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



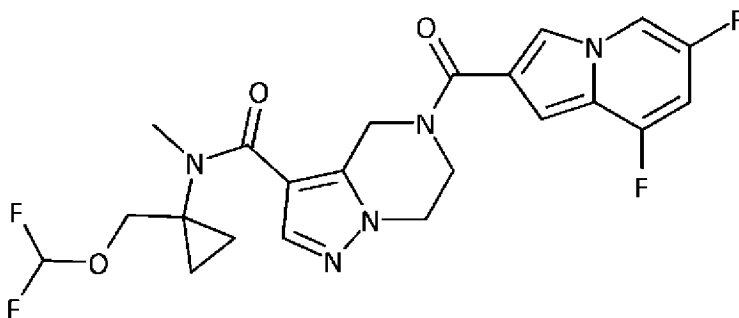
К раствору 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоты (17,4 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) добавляли НАТУ (37,3 мг, 0,098 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,359 ммоль), затем раствор гидрохлорида N-(1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид (30 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0249 г, 0,052 ммоль, выход 58%).

Rt (Метод В) 3,21 мин, m/z 478/480 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,00 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,92-6,46 (м, 3H), 5,30-4,83 (м, 2H), 4,39-3,80 (м, 6H), 3,23-2,80 (м, 3H), 1,31-0,75 (м, 4H).

Пример 7

5-(6,8-дифториндолизин-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)-метил]циклопропил}-N-метил-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид



К 6,8-дифториндолизин-2-карбоновой кислоте (17,5 мг, 0,089 ммоль) добавляли раствор НАТУ (37,3 мг, 0,098 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,359 ммоль), а затем раствор гидрохлорида N-(1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамид (30 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0238 г,

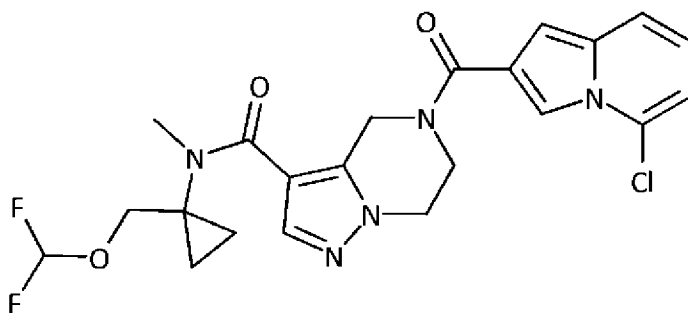
0,052 ммоль, выход 58%).

Rt (Метод В) 3,18 мин, m/z 480 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,50-8,44 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,07-6,98 (м, 1H), 6,93-6,43 (м, 2H), 5,33-4,79 (м, 2H), 4,38-4,18 (м, 2H), 4,18-3,89 (м, 4H), 3,21-2,87 (м, 3H), 1,37-0,66 (м, 4H).

Пример 8

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



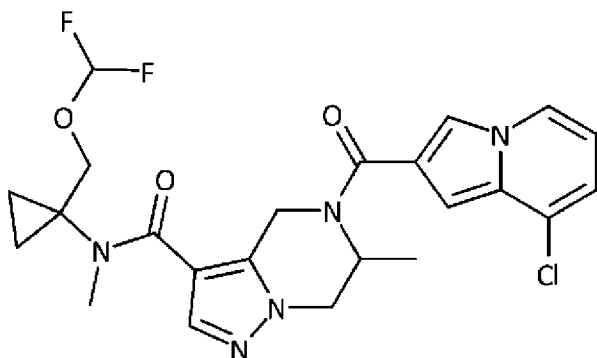
К 5-хлориндолизин-2-карбоновой кислоте (17,4 мг, 0,089 ммоль) добавляли раствор НАТУ (37,3 мг, 0,098 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,359 ммоль), а затем раствор гидрохлорида N-(1-((дифторметокси)метил)циклопропил)-N-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксамида (30 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0241 г, 0,050 ммоль, выход 57%).

Rt (Метод В) 3,20 мин, m/z 478/480 $[M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,59 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,92-6,42 (м, 3H), 5,25-4,88 (м, 2H), 4,31-4,21 (м, 2H), 4,18-3,91 (м, 4H), 3,20-2,88 (м, 3H), 1,17-0,76 (м, 4H)

Пример 9

5-(8-хлориндолизин-2-карбонил)-N-{1-[(дифторметокси)-метил]циклопропил}-N,6-диметил-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-карбоксаимид



К 8-хлориндолизин-2-карбоновой кислоте (17,4 мг, 0,089 ммоль) добавляли раствор НАТУ (37,2 мг, 0,098 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин,

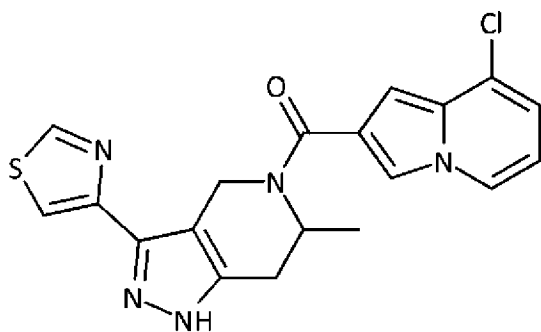
затем добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,359 ммоль), а затем раствор гидрохлорида N-(1-((диформетокси)метил)циклопропил)-N,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксиамида (31,2 мг, 0,089 ммоль) в ДМСО (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и промывали метанолом (0,1 мл). Фильтрат очищали непосредственно с помощью хроматографии с получением целевого продукта (0,0213 г, 0,043 ммоль, выход 49%).

Rt (Метод В) 3,29 мин, m/z 492/494 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,00 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,93-6,46 (м, 3H), 5,60-5,35 (м, 1H), 5,19-4,95 (м, 1H), 4,76-4,41 (м, 1H), 4,41-4,26 (м, 1H), 4,18-3,89 (м, 3H), 3,20-2,92 (м, 3H), 1,20 (д, $J=6,6$ Гц, 3H), 1,15-0,70 (м, 4H).

Пример 10

8-хлор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин

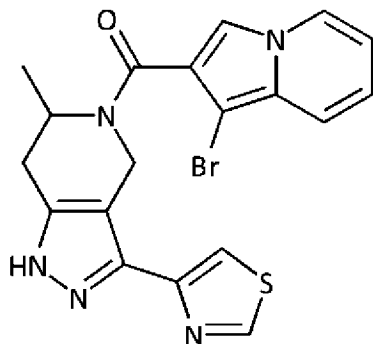


Rt (Метод В2) 3,38 мин, m/z 398/400 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,95 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,31 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 6,98 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,70-6,62 (м, 2H), 5,60-5,31 (м, 1H), 5,15-4,05 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,66-2,59 (м, 1H), 1,19 (д, $J=6,7$ Гц, 3H).

Пример 11

1-бром-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин

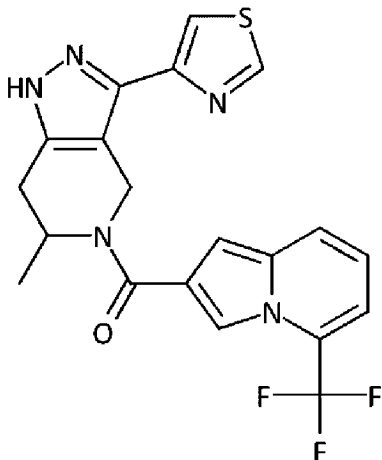


Rt (Метод В2) 3,35 мин, m/z 442/444 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,32-12,72 (м, 1H), 9,37-8,99 (м, 1H), 8,31 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,05-7,80 (м, 2H), 7,36 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 6,97-6,88 (м, 1H), 6,72 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,68-4,09 (м, 3H), 3,06-2,87 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,16 (с, 3H).

Пример 12

2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-5-(трифторметил)индолизин



Rt (Метод В2) 3,52 мин, m/z 432 $[M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,94 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,99-7,74 (м, 3H), 7,36 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,01-6,88 (м, 2H), 5,64-5,19 (м, 1H), 4,90-4,64 (м, 1H), 4,31-4,09 (м, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 1,28-1,10 (м, 3H).

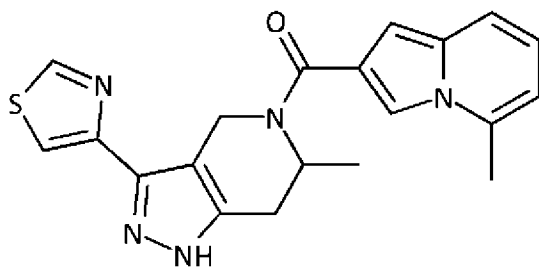
Пример 13 - Намеренно оставлен пустым

Пример 14 - Намеренно оставлен пустым

Пример 15 - Намеренно оставлен пустым

Пример 16

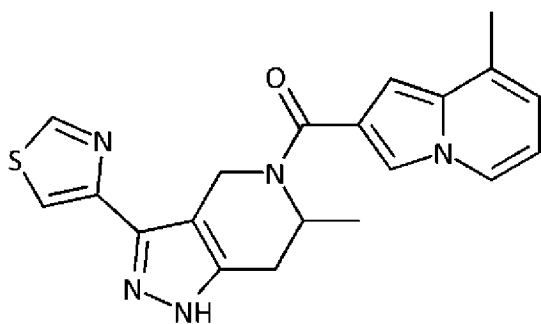
5-метил-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,30 мин, m/z 378 $[M+H]^+$

Пример 17

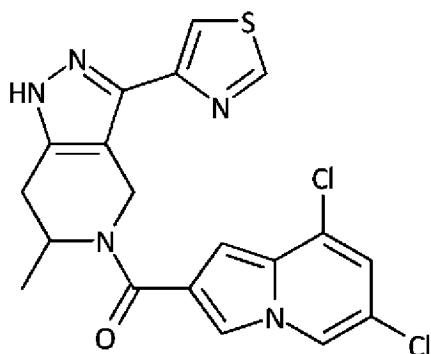
8-метил-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,32 мин, m/z 378 $[M+H]^+$

Пример 18

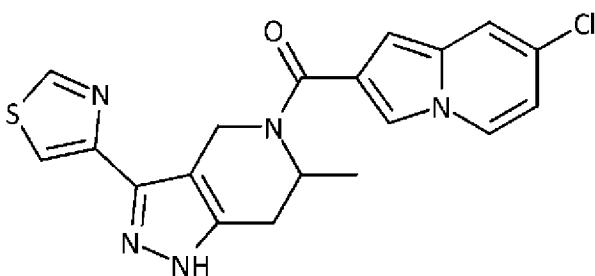
6,8-дихлор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,73 мин, m/z 432/434 $[M+H]^+$

Пример 19

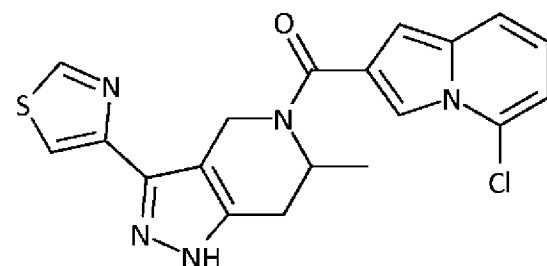
7-хлор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,45 мин, m/z 398/400 $[M+H]^+$

Пример 20

5-хлор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин

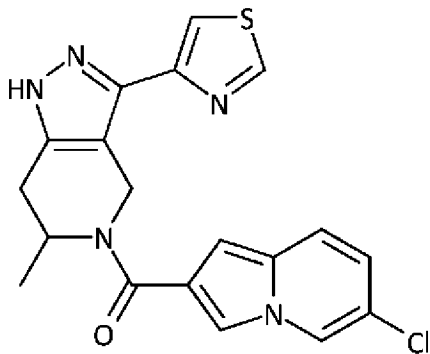


Rt (Метод В2) 3,40 мин, m/z 398/400 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,37-12,62 (м, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,99-7,78 (м, 2H), 7,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,03-6,94 (м, 1H), 6,91-6,79 (м, 2H), 5,68-5,21 (м, 1H), 5,13-4,00 (м, 2H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,66-2,57 (м, 1H), 1,29-1,08 (м, 3H).

Пример 21

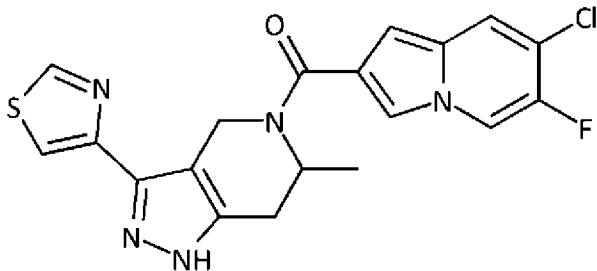
6-хлор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,42 мин, m/z 398/400 [M+H]⁺

Пример 22

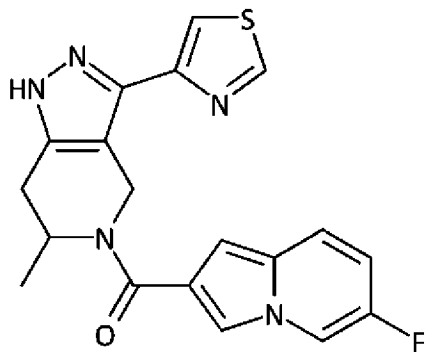
7-хлор-6-фтор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,49 мин, m/z 416/418 [M+H]⁺

Пример 23

6-фтор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин

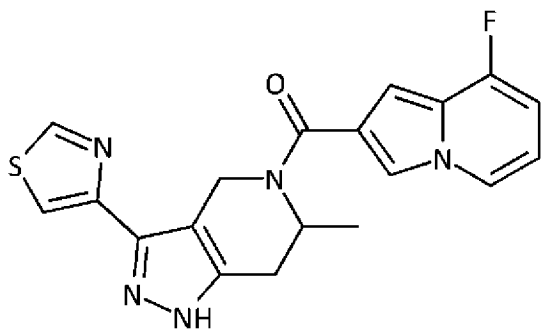


Rt (Метод В2) 3,21 мин, m/z 382 [M+H]⁺

Пример 24

8-фтор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-

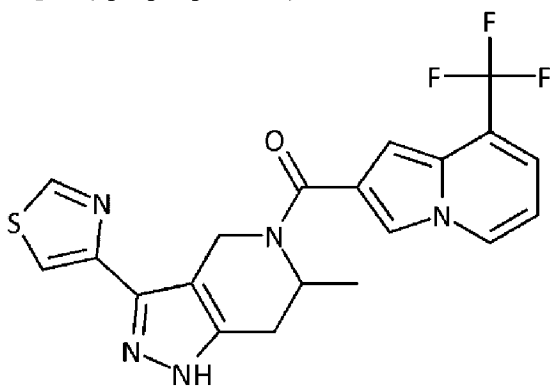
карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,24 мин, m/z 382 $[M+H]^+$

Пример 25

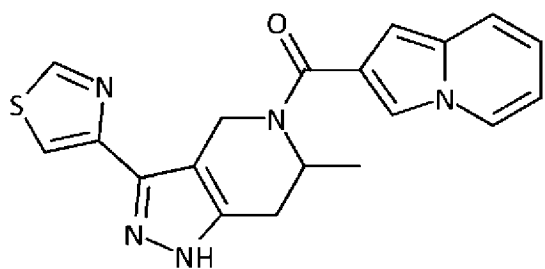
2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]-8-(трифторметил)индолизин



Rt (Метод В2) 3,51 мин, m/z 432 $[M+H]^+$

Пример 26

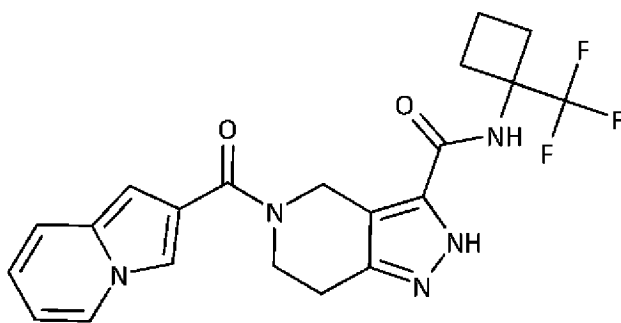
2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Rt (Метод В2) 3,12 мин, m/z 364 $[M+H]^+$

Пример 27

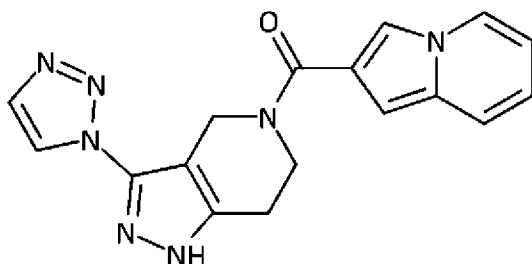
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклобутил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 432,18; найдено 432,1; $R_t=1,303$ мин.

Пример 28

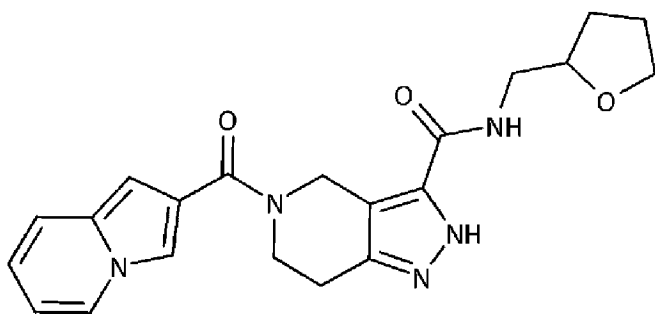
2-[3-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 334,1; найдено 334,0; $R_t=0,916$ мин.

Пример 29

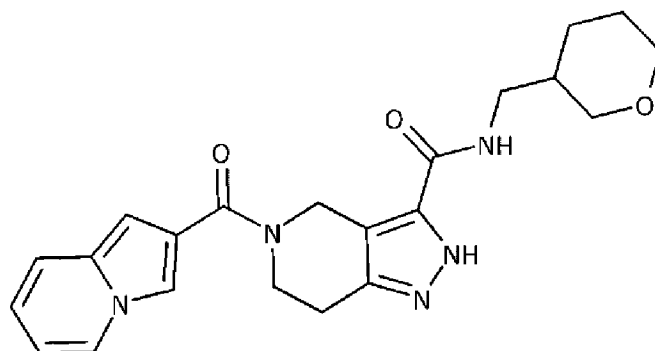
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[(оксолан-2-ил)метил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 394,2; найдено 394,2; $R_t=2,915$ мин.

Пример 30

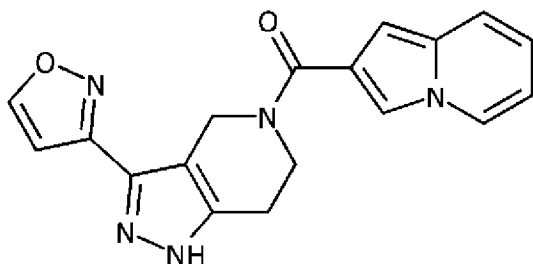
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[(оксан-3-ил)метил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 408,2; найдено 408,2; $R_t=2,319$ мин.

Пример 31

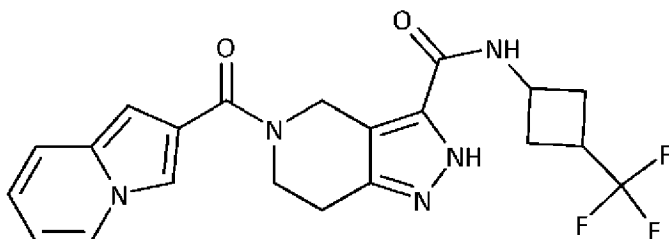
2-[3-(1,2-оксазол-3-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 334,1; найдено 334,2; $R_t=2,191$ мин.

Пример 32

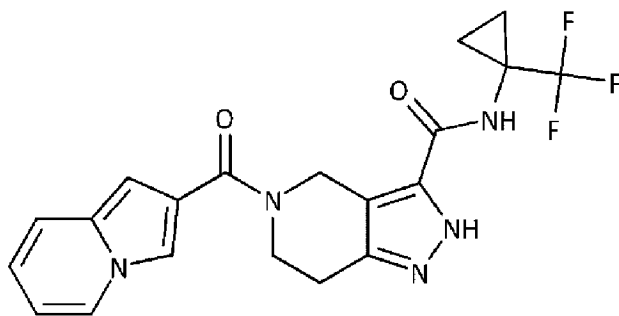
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[3-(трифторметил)циклобутил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 432,2; найдено 432,2; $R_t=1,252$ мин.

Пример 33

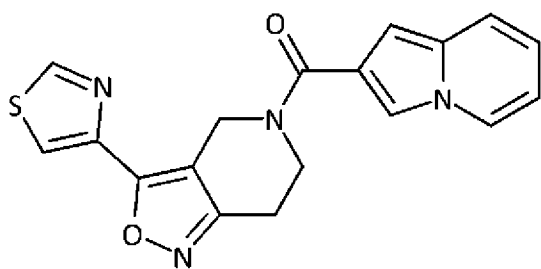
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[1-(трифторметил)циклопропил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 418,2; найдено 418,2; $R_t=2,670$ мин.

Пример 34

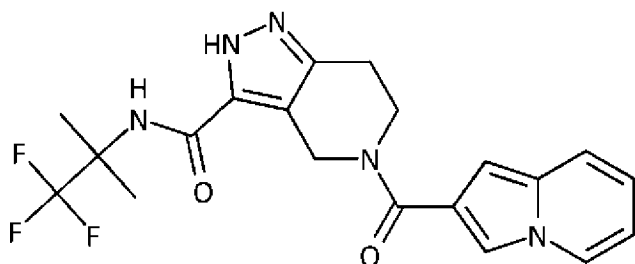
2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 351,1; найдено 351,2; $R_t=2,775$ мин.

Пример 35

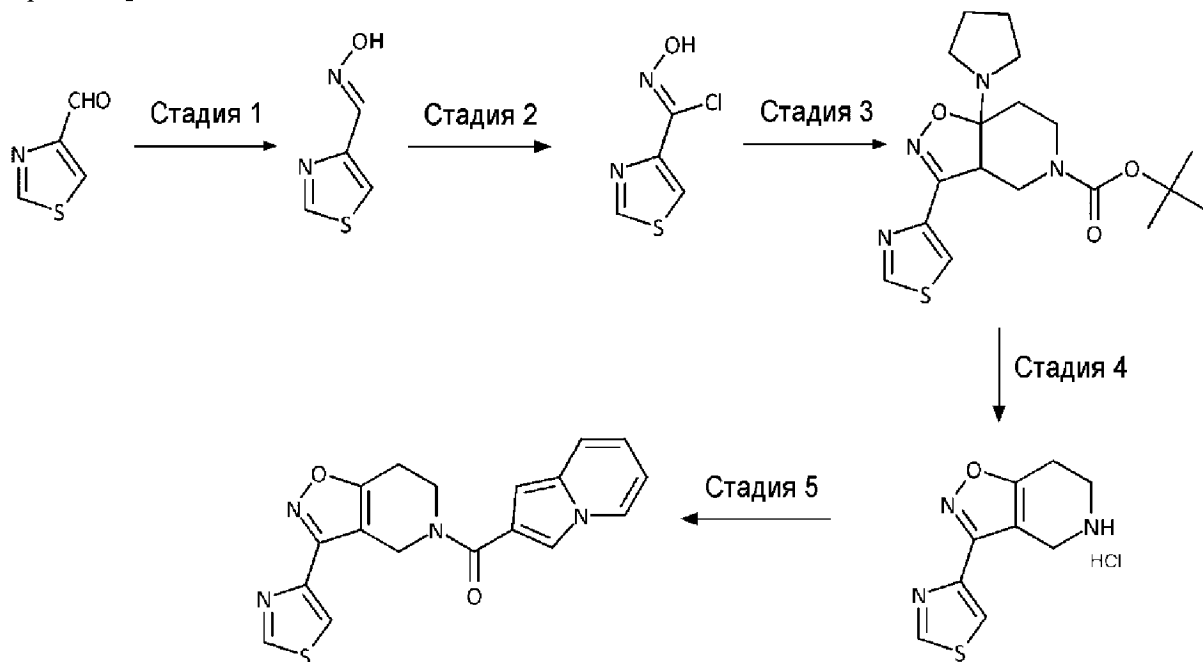
5-(индолизин-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 420,2; найдено 420,2; $R_t=1,233$ мин.

Пример 36

2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-4H,5H,6H,7H-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Стадия 1: К перемешиваемому раствору 1,3-тиазол-4-карбальдегида (3,0 г, 26,52 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидрохлорид гидроксилamina (2,03 г, 29,18 ммоль), а затем пиридин (2,31 г, 29,18 ммоль, 2,36 мл, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при кт, гасили нас. водн. NH_4Cl , после чего экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением

(Е)-N-[(1,3-тиазол-4-ил)метилен]гидроксиламина (2,4 г, 18,73 ммоль, выход 70,6%) в виде желтого твердого вещества

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 7,736 (с, 1H), 8,229 (с, 1H), 8,558 (с, 1H), 11,331 (шдс, 1H), 12,047 (шдс, 1H).

Стадия 2: К охлаждаемому (0°C) раствору N-(1,3-тиазол-4-илметилен)гидроксиламина (2,4 г, 18,73 ммоль) в ДМФА (20 мл) порциями добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (2,63 г, 19,66 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 2 ч, затем разбавляли водой (30 мл). Образовавшийся осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой (10 мл) и сушили с получением (Z)-N-гидрокси-1,3-тиазол-4-карбонимидоилхлорид (2,5 г, 15,38 ммоль, выход 82,1%) в виде бежевого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 8.141 (с, 1H), 9.173 (с, 1H), 12.447 (шдс, 1H).

Стадия 3: К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-4-(пирролидин-1-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (1,19 г, 4,73 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли (Z)-N-гидрокси-1,3-тиазол-4-карбонимидоилхлорид (1,0 г, 6,15 ммоль), а затем триэтиламин (1,44 г, 14,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водн. бикарбонатом натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного трет-бутил-7а-(пирролидин-1-ил)-3-(1,3-тиазол-4-ил)-3аН,4Н,5Н,6Н,7Н,7аН-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (1,55 г, чистота 80,0%, 3,28 ммоль, выход 69,2%) в виде коричневого масла.

ЖХМС (ЭРИ): [М+Н]⁺m/z⁺: вычисл. 379,2; найдено 379,2; Rt=0,844 мин.

Стадия 4: К раствору трет-бутил-трет-бутил-7а-(пирролидин-1-ил)-3-(1,3-тиазол-4-ил)-3аН,4Н,5Н,6Н,7Н,7аН-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (1,35 г, 3,57 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли 12Н НСl (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч, затем выпаривали в вакууме. Остаток сушили в вакууме с получением неочищенного гидрохлорида 4-4Н,5Н,6Н,7Н[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3-ил-1,3-тиазола (860,0 мг, 3,53 ммоль, выход 99%) в виде коричневого твердого вещества.

¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) 3,103 (м, 2H), 3,428 (м, 2H), 4,250 (м, 2H), 8,341 (с, 1H), 9,396 (с, 1H), 10,148 (шдс, 1H).

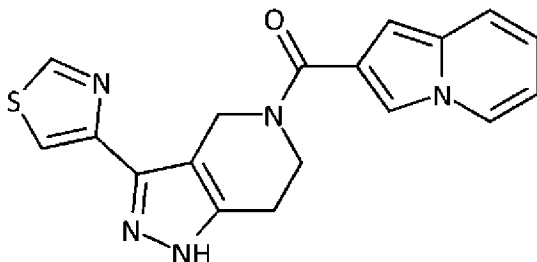
Стадия 5: К раствору индолизин-2-карбоновой кислоты (164,2 мг, 1,02 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазаниа; (387,4 мг, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли гидрохлорид 4-4Н,5Н,6Н,7Н[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3-ил-1,3-тиазола (248,31 мг, 1,02 ммоль) и триэтиламин (515,46 мг, 5,09 ммоль, 710,0 мкл, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-5-карбонил]индолизина (39,0 мг, 111,3 мкмоль, выход 10,9%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 351,09; найдено 351,2; $R_t=2,917$ мин.

1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,33 (ш с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,26 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,45 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,86 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,02 (м, 2H).

Пример 37

2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Стадия 1: К раствору трет-бутил-4-оксо-3-(1,3-тиазол-4-карбонил)пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,83 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидразингидрат (524,3 мг, 10,47 ммоль, 520,0 мкл, 1,3 экв.) и уксусную кислоту (464,45 мг, 7,73 ммоль, 450,0 мкл, 1,6 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч, охлаждали и выпаривали. Остаток растворяли в EtOAc (20 мл). Раствор промывали нас. водн. бикарбонатом натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, градиент МТБЭ-гексана) с получением трет-бутил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (180,0 мг, 587,5 мкмоль, выход 12,2%) в виде желтого твердого вещества

1H -ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) 1,513 (с, 9H), 2,844 (м, 2H), 3,768 (м, 2H), 4,715 (м, 2H), 7,426 (с, 1H), 8,937 (с, 1H).

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 307,13; найдено 308,2; $R_t=1,100$ мин.

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (179,97 мг, 587,41 мкмоль) в сухом ДХМ (3 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Смесь выпаривали, остаток сушили в вакууме с получением дигидрохлорида 4-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил-1,3-тиазола (140,0 мг, 501,45 мкмоль, выход 85,4%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 207,07; найдено 207,0; $R_t=0,381$ мин.

Стадия 3: К раствору гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (190,44 мг, 500,84 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли индолизин-2-карбоновую кислоту (80,71 мг, 500,84 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли дигидрохлорид 4-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил-1,3-тиазола (139,83 мг, 500,84 мкмоль) и триэтиламин (253,4 мг, 2,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизина (45,5 мг,

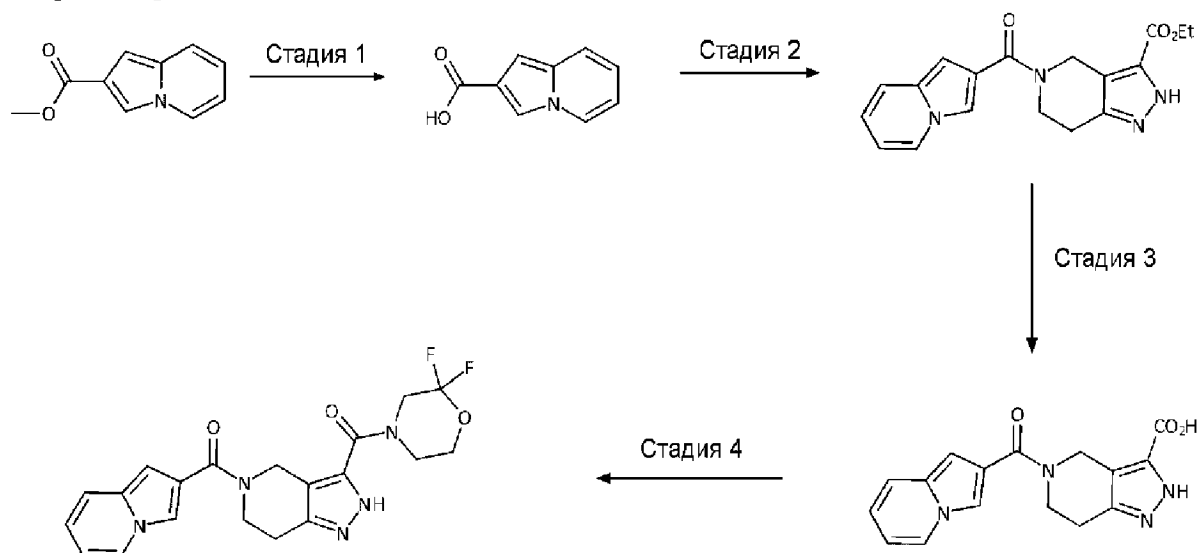
130,22 мкмоль, выход 26%) в виде желтого твердого вещества

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,99 (м, 1H), 9,25 (м, 1H), 8,26 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,87 (м, 2H), 7,44 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,62 (м, 2H), 4,88 (м, 2H), 3,92 (м, 2H), 2,84 (м, 2H).

ЖХМС (ЭРИ): $[\text{M}+\text{H}]m/z^+$: вычисл. 350,1; найдено 350,2; $R_t=2,604$ мин.

Пример 38

2-[3-(2,2-диформорфолин-4-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Стадия 1: К раствору метилиндолизин-2-карбоксилата (6,5 г, 37,1 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ/ H_2O (4/4/1) (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (3,11 г, 74,21 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение ночи, реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученный раствор охлаждали до $0-5^\circ\text{C}$ и подкисляли до pH 3-4 1M HCl. Суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок на фильтре сушили досуха с получением индолизин-2-карбоновой кислоты (4,5 г, 27,92 ммоль, выход 75,3%).

Стадия 2: К перемешиваемому раствору индолизин-2-карбоновой кислоты (2,17 г, 13,44 ммоль) и гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-метилен]диметилазана (6,64 г, 17,47 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли дигидрохлорид этил-1H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (3,6 г, 13,44 ммоль) и DIPEA (6,08 г, 47,02 ммоль, 8,19 мл, 3,5 экв.). После перемешивания в течение ночи при кт, реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические фракции три раза промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением этил-5-(индолизин-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (900,0 мг, 2,66 ммоль, выход 19,8%).

ЖХМС (ЭРИ): $[\text{M}+\text{H}]m/z^+$: вычисл. 339,15; найдено 339,2; $R_t=0,952$ мин.

Стадия 3: К раствору этил-5-(индолизин-2-карбонил)-2H,4H,5H,6H,7H-

пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксилата (900,0 мг, 2,66 ммоль) в смеси MeOH/ТГФ/Н₂O (4/4/1) (10 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (278,94 мг, 6,65 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение ночи, реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Полученный раствор охлаждали до 0-5°C и подкисляли до pH 3-4 1М HCl. Суспензию перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок на фильтре сушили досуха с получением 5-(индолизин-2-карбонил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (800,0 мг, чистота 97,0%, 2,5 ммоль, выход 84,2%).

ЖХМС (ЭРИ): [М+Н]⁺m/z⁺: вычисл. 311,11; найдено 311,0; Rt=0,962 мин.

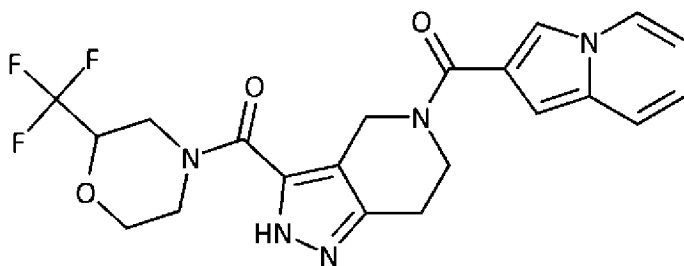
Стадия 4: К перемешиваемому раствору 5-(индолизин-2-карбонил)-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоновой кислоты (1 экв.) и гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-Ь]пиридин-3-илокси)-метилен]диметилазания (1,2 экв.) в ДМФА добавляли гидрохлорид 2,2-дифторморфолина (1 экв.) и триэтиламин (2,5 экв.). После перемешивания в течение ночи при кт, реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фракции три раза промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ с получением целевого продукта.

ЖХМС (ЭРИ): [М+Н]⁺m/z⁺: вычисл. 416,16; найдено 416,2; Rt=3,181 мин.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,23 (с, 1Н), 8,26 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,76 (м, 1Н), 6,62 (т, J=6,6, 6,6 Гц, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 4,77 (м, 3Н), 4,35 (м, 1Н), 4,11 (м, 2Н), 4,00 (м, 1Н), 3,88 (т, J=5,5, 5,5 Гц, 2Н), 3,74 (м, 1Н), 2,84 (м, 2Н).

Пример 39

2-{3-[2-(трифтомметил)морфолин-4-карбонил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил}индолизин



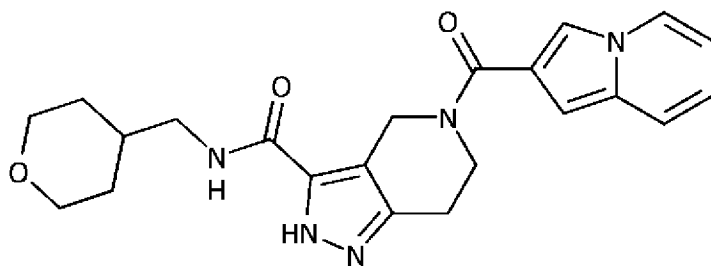
Получали аналогично Примеру 38.

ЖХМС (ЭРИ): [М+Н]⁺m/z⁺: вычисл. 448,17; найдено 448,2; Rt=2,734 мин.

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,16 (м, 1Н), 8,26 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 6,75 (м, 1Н), 6,61 (т, J=6,7, 6,7 Гц, 1Н), 6,58 (с, 1Н), 5,24 (м, 1Н), 4,86 (м, 2Н), 4,37 (м, 2Н), 3,99 (м, 1Н), 3,87 (м, 2Н), 3,62 (м, 1Н), 3,45 (м, 1Н), 3,00 (м, 1Н), 2,82 (м, 2Н).

Пример 40

5-(индолизин-2-карбонил)-N-[(оксан-4-ил) метил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



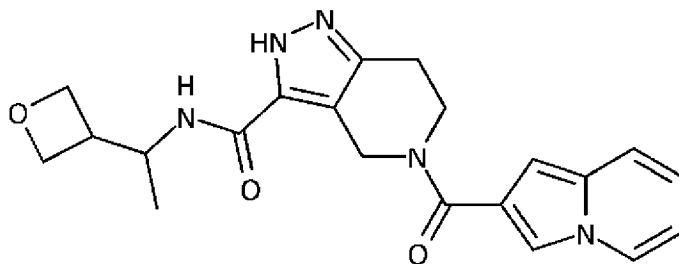
Получали аналогично Примеру 38.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 408,22; найдено 408,2; Rt=2,245 мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,03 (с, 1H), 8,26 (д, J=6,6 Гц, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,76 (м, 1H), 6,62 (т, J=6,3, 6,3 Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 4,85 (м, 2H), 3,86 (т, J=5,2, 5,2 Гц, 2H), 3,79 (м, 2H), 3,22 (т, J=11,4, 11,4 Гц, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,81 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,50 (м, 2H), 1,14 (м, 2H).

Пример 41

5-(индолизин-2-карбонил)-N-[1-(оксетан-3-ил)этил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



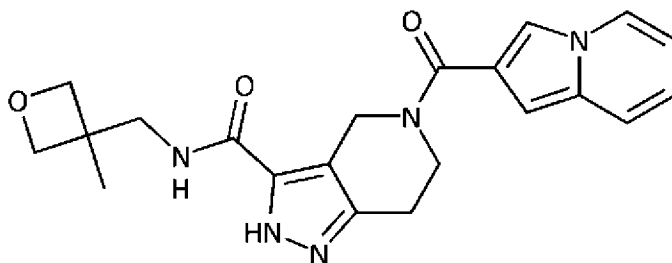
Получали аналогично Примеру 38.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 394,2; найдено 394,2; Rt=2,120 мин.

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,05 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,45 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,62 (м, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,29 (м, 3H), 3,88 (м, 3H), 3,07 (м, 2H), 2,81 (м, 3H), 1,03 (м, 3H).

Пример 42

5-(индолизин-2-карбонил)-N-[(3 метилоксетан-3-ил) метил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

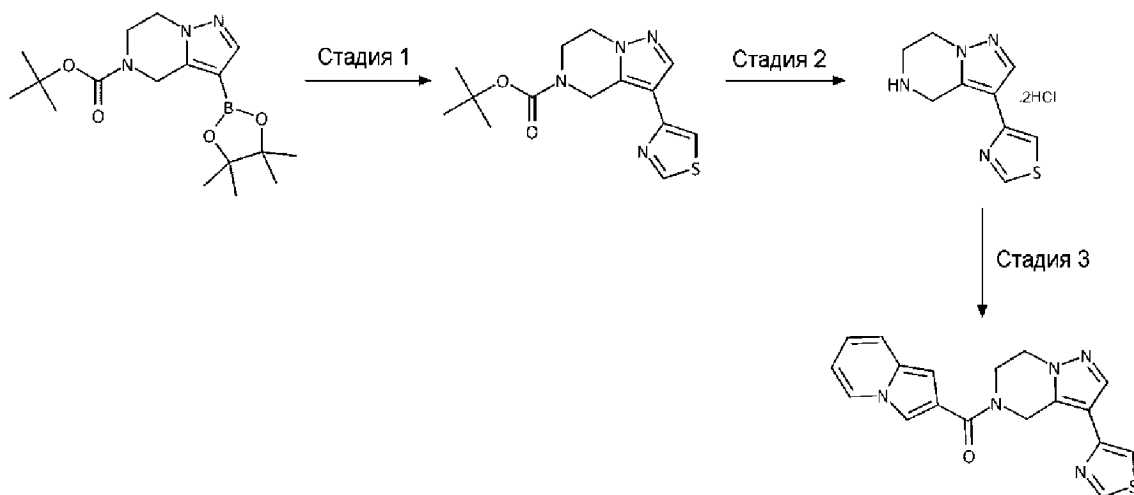


Получали аналогично Примеру 38.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z: вычисл. 394,2; найдено 394,2; Rt=1,041 мин.

Пример 43

2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)-4H,5H,6H,7H-пиразоло[1,5-a]пирозин-5-карбонил]индолизин



Стадия 1: К перемешиваемой суспензии 4-бромтиазола (774,98 мг, 4,72 ммоль) в диоксане (70 мл) и H_2O (7 мл) добавляли трет-бутил-3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилат (1,5 г, 4,3 ммоль) и карбонат цезия (2,38 г, 7,3 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и насыщали аргоном. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (175,38 мг, 214,7 мкмоль). После перемешивания при 98°C (при температуре масляной бани) в течение 18 ч (атмосфера аргона) реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой SiO_2 (30 г) и промывали диоксаном (200 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (МТБЭ-гексан 4:1, $R_f=0,3$) с получением трет-бутил-3-(1,3-тиазол-4-ил)4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (700,0 мг, 2,06 ммоль, выход 48%).

ЖХМС (ЭРИ): $[\text{M}+\text{H}]^+$: вычисл. 307,13; найдено 307,0; $R_t=1,168$ мин.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 1,483 (с, 9Н), 3,916 (м, 2Н), 4,211 (м, 2Н), 4,932 (с, 2Н), 7,144 (с, 1Н), 7,848 (с, 1Н), 8,793 (с, 1Н).

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-(1,3-тиазол-4-ил)4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (700,0 мг, 2,28 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли HCl в диоксане (15 мл, 4М раствор) при кт и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Полученный осадок собирали с помощью фильтрации и промывали Et_2O (20 мл) с получением дигидрохлорида 4-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил-1,3-тиазола (400,0 мг, чистота 95,0%, 1,36 ммоль, выход 59,6%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): $[\text{M}+\text{H}]^+$: вычисл. 207,07; найдено 207,0; $R_t=0,456$ мин.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 4,390 (м, 3Н), 4,620 (м, 3Н), 7,837 (с, 1Н), 8,033 (с, 1Н), 9,183 (с, 1Н), 10,296 (шдс, 1Н).

Стадия 3: Раствор дигидрохлорида 4-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил-1,3-тиазола (147,82 мг, 529,46 мкмоль), индолизин-2-карбоновой кислоты (85,33 мг, 529,46 мкмоль) и гексафтор-лямбда5-фосфануида [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (261,71 мг, 688,3 мкмоль) перемешивали в ДМФА (2 мл) в течение 5 минут при кт. Добавляли DIPEA (341,32 мг, 2,64 ммоль, 460

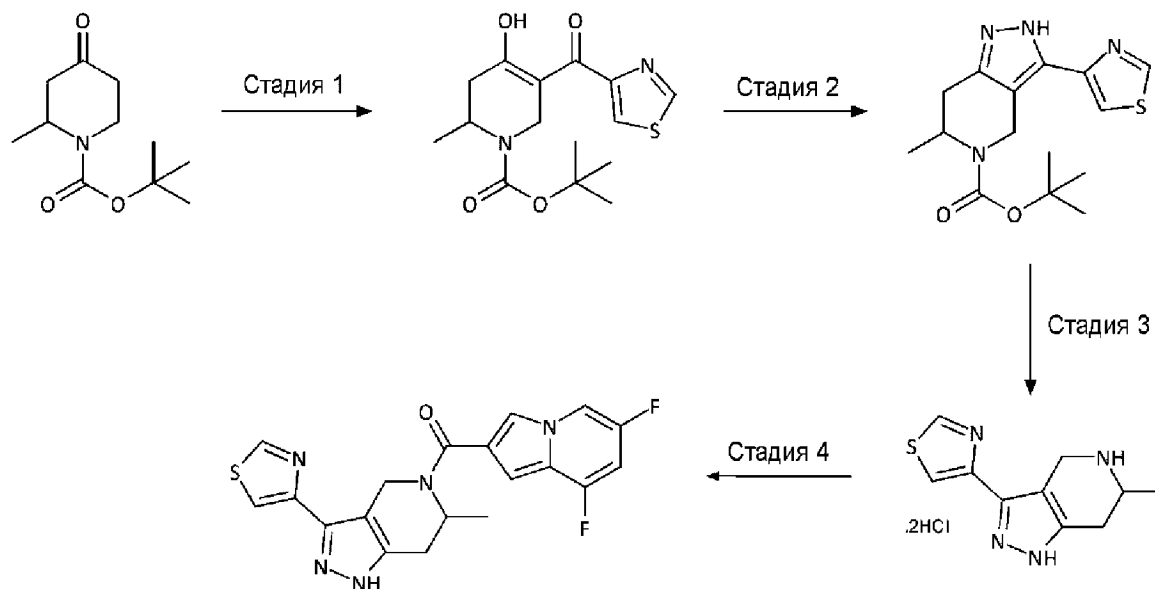
мкл) в одной порции. После перемешивания в течение ночи (18 ч) при кт реакционную смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывали H₂O (2×30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (200 мг, чистота 90%), который очищали с помощью ВЭЖХ (2-10 мин 50-70% вода-МеОН; поток: 30 мл/мин, колонка: Waters SunFire C18, 100×19 мм, 5 мкм) с получением 2-[3-(1,3-тиазол-4-ил)4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил]индолизина (65,0 мг, чистота 98,0%, 182,31 мкмоль, выход 34,4%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): [M+H]⁺m/z⁺: вычисл. 350,11; найдено 350,0; Rt=1,013 мин.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,17 (с, 1Н), 8,27 (д, J=6,5 Гц, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,93 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,45 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 6,77 (т, J=7,5, 7,5 Гц, 1Н), 6,64 (м, 2Н), 5,19 (м, 2Н), 4,29 (м, 2Н), 4,18 (м, 2Н).

Пример 44

6,8-дифтор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизин



Стадия 1: Гексаметилдисилазид лития (669,3 мг, 4,0 ммоль, 4,0 мл, 2,0 экв.) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор трет-бутил-2-метила-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (640,03 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C под атмосферой аргона. Реакцию перемешивали при -78°C в течение 10 мин, а затем по каплям добавляли 1,3-тиазол-4-карбонилхлорид (295,26 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (2 мл). Реакцию перемешивали при кт в течение 2 ч, затем подкисляли 1М водной соляной кислотой до pH 1. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного трет-бутил-4-гидрокси-2-метил-5-(1,3-тиазол-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (700,0 мг, чистота 80,0%, 1,73 ммоль, выход 86,3%) в виде коричневого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (ЭРИ): [M-boc]⁺m/z: вычисл. 225,13; найдено 225,0; Rt=1,487 мин.

Стадия 2: К раствору трет-бутил-4-гидрокси-2-метил-5-(1,3-тиазол-4-карбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилат (700,0 мг, 2,16 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидразингидрат (215,92 мг, 4,31 ммоль, 220,0 мкл, 1,2 экв.) и уксусную кислоту (194,26 мг, 3,23 ммоль, 190,0 мкл, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч, затем выпаривали, а остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Раствор промывали нас. водн. NaHCO₃, водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением трет-бутил-6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (180,0 мг, 561,78 мкмоль, выход 26%) в виде желтого твердого вещества, представлявшего собой смесь региоизомеров.

ЖХМС (ЭРИ): [M+H]⁺m/z⁺: вычисл. 321,15; найдено 321,2; Rt=2,936 мин.

Стадия 3: К раствору трет-бутил-6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (180,3 мг, 562,73 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи, а затем выпаривали. Остаток сушили с получением дигидрохлорида 4-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил-1,3-тиазола (150,0 мг, 511,57 мкмоль, выход 90,9%) в виде бежевого твердого вещества.

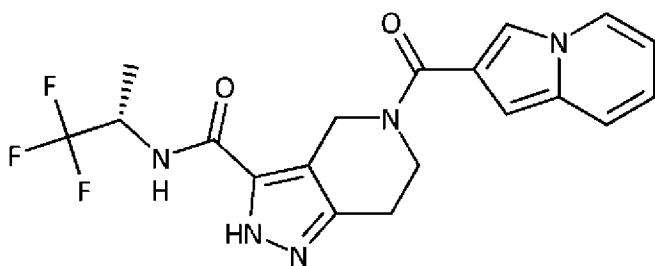
Стадия 4: К раствору 6,8-дифториндолизин-2-карбоновой кислоты (101,67 мг, 515,75 мкмоль) в ДМФА (0,5 мл) добавляли гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло-[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилиден]диметилазания (215,71 мг, 567,33 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли дигидрохлорид 4-6-метил-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил-1,3-тиазола (151,23 мг, 515,75 мкмоль) и триэтиламин (261,36 мг, 2,58 ммоль, 360,0 мкл, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при кт в течение ночи. Продукт очищали непосредственно с помощью ВЭЖХ с получением 6,8-дифтор-2-[6-метил-3-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил]индолизина (23,9 мг, 59,84 мкмоль, выход 11,6%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): [M+H]⁺m/z⁺: вычисл. 400,11; найдено 400,2; Rt=3,087 мин.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,91 (с, 1Н), 7,71 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 6,76 (с, 1Н), 6,44 (т, J=9,4, 9,4 Гц, 1Н), 5,54 (м, 1Н), 5,01 (м, 1Н), 4,37 (м, 1Н), 3,14 (дд, J=15,5, 5,8 Гц, 1Н), 2,73 (д, J=15,9 Гц, 1Н), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 3Н).

Пример 45

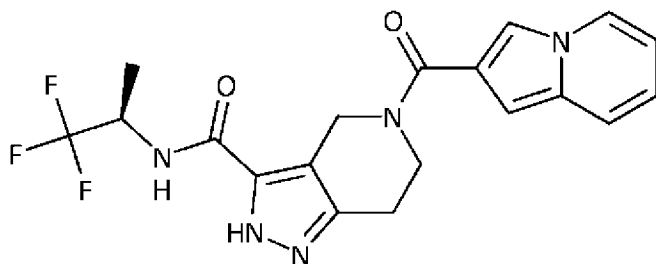
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): [M+H]⁺m/z⁺: вычисл. 406,16; найдено 406,2; Rt=2,977 мин.

Пример 46

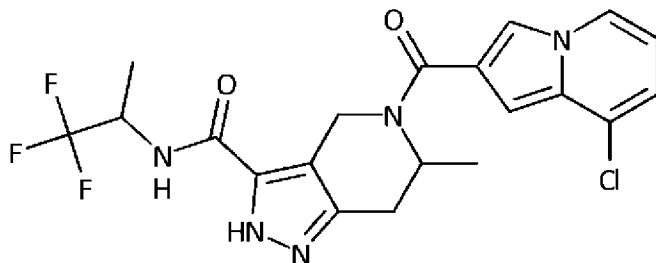
5-(индолизин-2-карбонил)-N-[(2R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 406,16; найдено 406,2; $R_t=2,977$ мин.

Пример 47

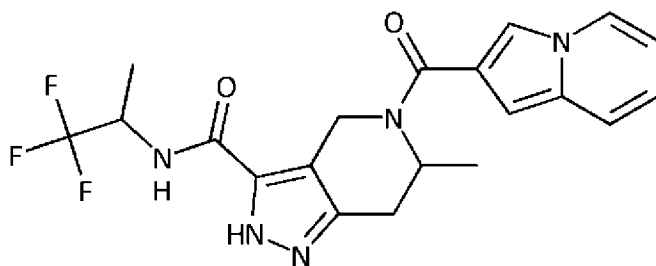
5-(8-хлориндолизин-2-карбонил)-6-метил-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 454,12; найдено 454,2; $R_t=3,471$ мин.

Пример 48

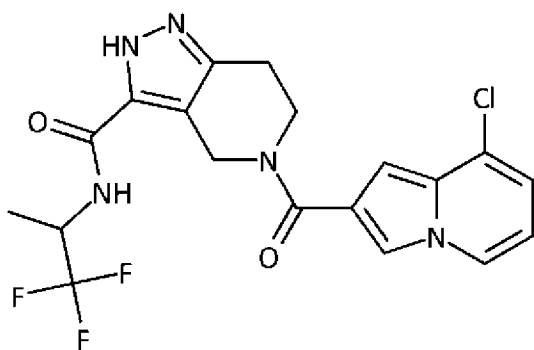
5-(индолизин-2-карбонил)-6-метил-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 419,16; найдено 420,2; $R_t=3,198$ мин.

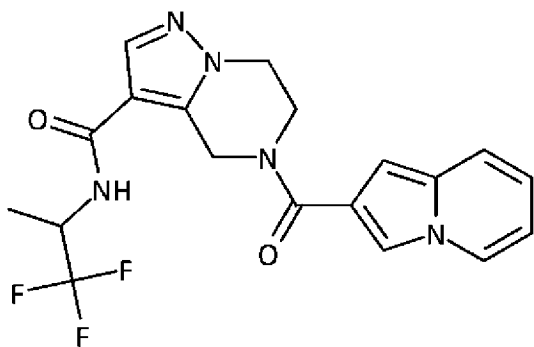
Пример 49

5-(8-хлориндолизин-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-2H,4H,5H,6H,7H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



Пример 50

5-(индолизин-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксаимид



Стадия 1: 5-[(Трет-бутоксикарбонил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоновую кислоту (150,0 мг, 561,21 мкмоль) и гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазаниа (213,02 мг, 560,24 мкмоль) смешивали в ДХМ (3 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 1,1,1-трифторпропан-2-амин (82,36 мг, 728,31 мкмоль) и триэтиламин (113,38 мг, 1,12 ммоль), и продолжали перемешивание при кт в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (3×3 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением трет-бутил-3-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (170,0 мг, чистота 76,0%, 356,56 мкмоль, выход 63,6%) в виде желтого масла.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z^+ : вычисл. 363,18; найдено 363,1; $R_t=1,238$ мин.

Стадия 2: К раствору трет-бутил-3-[(1,1,1-трифторпропан-2-ил)карбамоил]-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбоксилата (169,84 мг, 468,71 мкмоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли диоксан/НСl (0,6 мл, 4М). После перемешивания при кт в течение ночи реакционную смесь выпаривали в вакууме. Остаток растирали с ЕtОAc и отфильтровывали с получением гидрохлорида N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (70,0 мг, 234,35 мкмоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]^+$ m/z^+ : вычисл. 263,12; найдено 263,2; $R_t=0,577$ мин.

Стадия 3: Гексафтор-лямбда5-фосфануид [(диметиламино)(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-

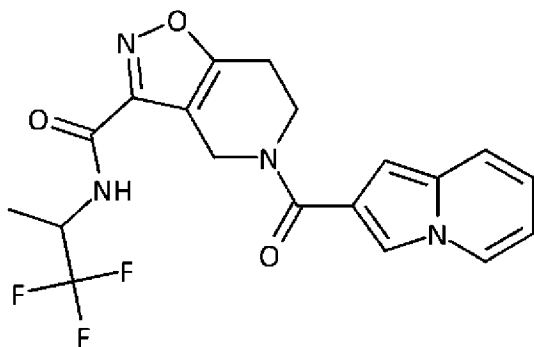
b]пиридин-3-илокси)метилен]диметилазаниа (88,64 мг, 233,12 мкмоль) и индолизин-2-карбоновую кислоту (37,57 мг, 233,12 мкмоль) смешивали в ДМФА (1 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Добавляли гидрохлорид N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (69,63 мг, 233,12 мкмоль) и триэтиламин (94,38 мг, 932,7 мкмоль, 130,0 мкл, 4,0 экв.) и продолжали перемешивание при кт в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь подвергали ВЭЖХ (30-80% 0-5 мин вода-МеОН, поток 30 мл/мин (насос для нанесения 4 мл/мин МеОН), целевая масса 405,38, колонка: SunFire C18 100*19 мм 5 мкм) с получением 5-(индолизин-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-3-карбоксамида (27,2 мг, 67,1 мкмоль, выход 28,8%) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 406,2; найдено 406,4; $R_t=3,104$ мин.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,42 (д, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,25 (д, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,61 (м, 2H), 5,08 (м, 2H), 4,77 (м, 1H), 4,19 (м, 3H), 4,04 (м, 1H), 1,28 (д, $J=6,0$ Hz, 3H)

Пример 51

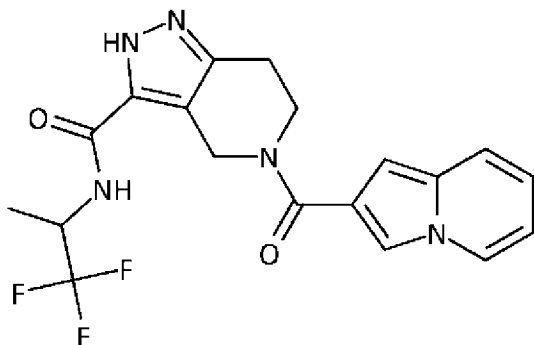
5-(индолизин-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2]оксазоло[4,5-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 407,2; найдено 407,4; $R_t=3,448$ мин.

Пример 52

5-(индолизин-2-карбонил)-N-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид

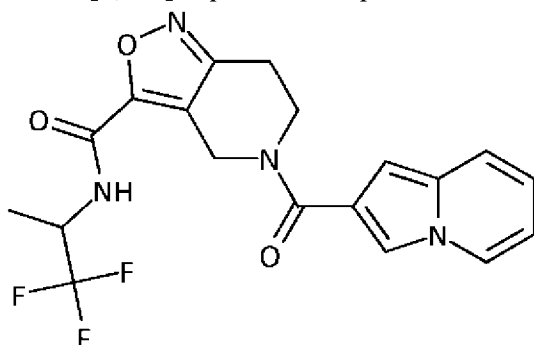


ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 406,2; найдено 407,4; $R_t=3,160$ мин.

Пример 53

5-(индолизин-2-карбонил)-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-4Н,5Н,6Н,7Н-

[1,2]оксазоло[4,3-с]пиридин-3-карбоксамид



ЖХМС (ЭРИ): $[M+H]m/z^+$: вычисл. 407,1; найдено 407,4; $R_t=3,437$ мин.

Выбранные соединения изобретения исследовали в анализах сборки капсида и репликации ВГВ, как описано ниже, и репрезентативная группа этих активных соединений показана в Таблице 1 и Таблице 2.

Биохимический анализ сборки капсида

Скрининг на активность эффектора сборки проводили на основе анализа тушения флуоресценции, описанного в публикации Zlotnick et al. (2007). Кор-белок с усеченным С-концом, 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, Darmstadt). Очистку димерного кор-белка проводили с помощью последовательности стадий эксклюзионной хроматографии. В кратком изложении, осадок клеток из 1 л культуры BL21 (DE3) Rosetta2, экспрессирующей кодирующую последовательность кор-белка, клонированного по NdeI/XhoI в экспрессионную плазмиду pET21b, обрабатывали в течение 1 ч на льду буфером для лизиса native lysis buffer (Qproteome Bacterial Protein Prep Kit; Qiagen, Hilden). После стадии центрифугирования супернатант осаждали в течение 2 ч при перемешивании на льду с 0,23 г/мл твердого сульфата аммония. После дополнительного центрифугирования полученный осадок растворяли в буфере А (100 мМ Трис, pH 7,5; 100 мМ NaCl; 2 мМ DTT) и затем наносили на уравновешенную буфером А колонку CaptoCore 700 (GE HealthCare, Frankfurt). Поток элюата с колонки, содержащий собранный капсид ВГВ, подвергали диализу против буфера N (50 мМ NaHCO₃, pH 9,6; 5 мМ DTT), после чего добавляли мочевины до конечной концентрации 3 М для диссоциации капсида на кор-димеры в течение 1,5 ч на льду. Затем раствор белка наносили на колонку с 1 л Sephacryl S300. После элюирования буфером N, фракции, содержащие кор-димер, идентифицировали с помощью электрофореза в ДСН-ПААГ, а затем объединяли в пулы и проводили диализ против 50 мМ HEPES, pH 7,5; 5 мМ DTT. Для улучшения способности очищенных кор-димеров к сборке проводили второй раунд сборки и разборки, начиная с добавления 5 М NaCl и включая стадии эксклюзионной хроматографии, описанные выше. После завершающей стадии хроматографии фракции, содержащие кор-димер, объединяли и хранили в аликвотах при концентрациях от 1,5 до 2,0 мг/мл при -80°C.

Непосредственно перед мечением кор-белок восстанавливали путем добавления

свежеприготовленного DTT в конечной концентрации 20 mM. После 40 мин инкубирования во льду, буфер для хранения и DTT удаляли при использовании колонки Sephadex G-25 (GE HealthCare, Frankfurt) и 50 mM HEPES, pH 7,5. Для мечения 1,6 мг/мл кор-белка инкубировали при 4°C в темноте в течение ночи с BODIPY-FL малеимидом (Invitrogen, Karlsruhe) в конечной концентрации 1 mM. После мечения свободный краситель удаляли в дополнительной стадии обессоливания при использовании колонки Sephadex G-25. Меченые кор-димеры хранили в аликвотах при 4°C. В димерном состоянии сигнал флуоресценции меченого кор-белка сильный и тушится во время сборки кор-димеров с образованием высокомолекулярных структур капсидов. Скрининговый анализ проводили в черных 384-луночных микротитровальных планшетах в общем объеме анализа 10 мкл при использовании 50 mM HEPES pH 7,5 и 1,0-2,0 мкМ меченого кор-белка. Каждое соединение для скрининга добавляли в 8 разных концентрациях, используя 0,5-логарифмическое серийное разведение, начиная с конечной концентрации 100 мкМ, 31,6 мкМ или 10 мкМ. В любом случае концентрация ДМСО во всем микротитровальном планшете составляла 0,5%. Реакцию сборки инициировали введением NaCl до конечной концентрации 300 мкМ, который запускает процесс сборки примерно до 25% от максимального потушенного сигнала. Через 6 мин после начала реакции сигнал флуоресценции измеряли при использовании планшетного анализатора Clariostar (BMG Labtech, Ortenberg) при возбуждении 477 нм и эмиссии 525 нм. В качестве 100% и 0% контроля сборки использовали буфер HEPES, содержащий 2,5 М и 0 М NaCl. Эксперименты проводили трижды в тройной повторности. Значения EC50 вычисляли методом нелинейного регрессионного анализа при использовании программы Graph Pad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, USA).

Определение ДНК ВГВ в супернатантах клеток НерAD38

Активность против ВГВ исследовали в стабильно трансфицированной линии клеток НерAD38, которые, как было описано, секретируют высокие уровни частиц вирионов ВГВ (Ladner et al., 1997). Вкратце, клетки НерAD38 культивировали при 37°C, 5% CO₂ и 95% влажности в 200 мкл поддерживающей среды, которая представляла собой модифицированную по Дульбекко среду Игла/питательную смесь F-12 (Gibco, Karlsruhe), 10% фетальной бычьей сыворотки (PAN Biotech Aidenbach) с добавкой 50 мкг/мл пенициллина/стрептомицина (Gibco, Karlsruhe), 2 mM L-глутамина (PAN Biotech, Aidenbach), 400 мкг/мл G418 (AppliChem, Darmstadt) и 0,3 мкг/мл тетрациклина. Клетки пересеивали один раз в неделю в соотношении 1:5, но обычно пассировали не больше десяти раз. Для анализа 60000 клеток сеяли в поддерживающую среду без тетрациклина в каждую лунку 96-луночного планшета и обрабатывали тестируемым соединением в серийных полулогарифмических разведениях. Чтобы свести к минимуму краевые эффекты, внешние 36 лунок планшета не использовали, а заполняли аналитической средой. В каждом аналитическом планшете было выделено шесть лунок для контроля вируса (необработанные клетки НерAD38) и шесть лунок для контроля клеток (клетки НерAD38, обработанные 0,3 мкг/мл тетрациклина), соответственно. Кроме того, в каждом

эксперименте подготавливали один набор планшетов с контрольными ингибиторами, такими как BAY 41-4109, энтекавир и ламивудин, вместо соединений, тестируемых в скрининге. Как правило, эксперименты проводили трижды в тройной повторности. В 6 день ДНК ВГВ из 100 мкл профильтрованного супернатанта культуры клеток (фильтровальный планшет AcroPrep Advance 96, с 0,45 мкМ мембраной Supor, PALL GmbH, Dreieich) автоматически очищали на приборе MagNa Pure LC при использовании набора MagNa Pure 96 DNA and Viral NA Small Volume Kit (Roche Diagnostics, Mannheim) согласно инструкциям производителя. Значения EC₅₀ вычисляли из относительного числа копий ДНК ВГВ. В кратком изложении, 5 мкл из 100 мкл элюата, содержащего ДНК ВГВ, подвергали ПЦР при использовании набора PCR LC480 Probes Master Kit (Roche) вместе с 1 мкМ антисмыслового праймера tgcagaggtgaagcgaagtgcaca, 0,5 мкМ смыслового праймера gacgtcctttgtgtacgtccc, 0,3 мкМ зондов Hybprobe acggggcgccacctctctttacgcgg-FL и LC640-ctccccgtctgtgcctctctcatctgc-PH (TIBMolBiol, Berlin) до конечного объема 12,5 мкл. ПЦР проводили на системе ПЦР в реальном времени Light Cycler 480 (Roche Diagnostics, Mannheim) при использовании следующего протокола: предварительное инкубирование в течение 1 мин при 95°C, амплификация: 40 циклов × (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 количественно по известным стандартам с использованием плазмидной ДНК ВГВ pCH-9/3091 (Nassal et al., 1990, Cell 63: 1357-1363) и программы LightCycler 480 SW 1.5 (Roche Diagnostics, Mannheim), и вычисляли значения EC₅₀ с помощью нелинейной регрессии при использовании GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA).

Анализ жизнеспособности клетки

При помощи анализа жизнеспособности с аламаровым синим оценивали цитотоксичность в клетках HepAD38 в присутствии 0,3 мкг/мл тетрациклина, который блокирует экспрессию генома ВГВ. Условия анализа и расположение проб в планшетах были аналогичны анализу против ВГВ, но при этом использовали другие контроли. В каждом аналитическом планшете шесть лунок, содержащих необработанные клетки HepAD38, использовали в качестве 100% контроля жизнеспособности, и шесть лунок, заполненных только аналитической средой, использовали в качестве контроля 0% жизнеспособности. Кроме того, серию концентраций циклогексимида в геометрической прогрессии, начиная с конечной аналитической концентрации 60 мкМ, использовали в каждом эксперименте в качестве положительного контроля. После шести дней инкубирования в каждую лунку аналитического планшета добавляли реагент для определения жизнеспособности клеток Alamar Blue Presto (ThermoFisher, Dreieich) в разведении 1/11. После инкубирования в течение 30-45 мин при 37°C сигнал флуоресценции, пропорциональный количеству живых клеток, считывали с помощью планшетного анализатора Tecan Spectrafluor Plus с фильтром возбуждения 550 нм и фильтром эмиссии 595 нм соответственно. Данные нормализовали в процентах от необработанного контроля (100% жизнеспособности) и среды для анализа (0% жизнеспособности), после чего значения CC₅₀ вычисляли при использовании нелинейной

регрессии и GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, La Jolla, USA). Средние значения EC_{50} и CC_{50} использовали для вычисления индекса селективности ($SI=CC_{50}/EC_{50}$) для каждого тестируемого соединения.

Модели эффективности *in vivo*

Исследования ВГВ и доклинические испытания противовирусных средств ограничены узким видовым и тканевым тропизмом вируса, малочисленностью доступных моделей инфекции и ограничениями, связанными с использованием шимпанзе, единственных животных, полностью восприимчивых к инфекции ВГВ. Альтернативные модели на животных основаны на использовании гепаднавирусов, родственных ВГВ, при этом различные противовирусные соединения исследовали на сурках, инфицированных вирусом гепатита сурков (WHV), или на утках, инфицированных вирусом гепатита В уток (DNHBV), или на тупайях, инфицированных ВГВ шерстистой обезьяны (WM-HBV) (см. обзор Dandri et al., 2017, *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 31, 273-279). Однако использование сурrogатных вирусов накладывает ряд ограничений. Например, гомология последовательностей между наиболее отдаленно родственными DNHBV и HBV составляет всего около 40%, и именно поэтому модификаторы сборки кор-белка семейства НАР оказались неактивными в отношении DNHBV и WHV, но эффективно подавляли ВГВ (Campagna et al., 2013, *J Virol.* 87, 6931-6942). Мыши не являются перmissive хозяевами ВГВ, однако большие усилия были приложены к разработке моделей репликации и инфицирования ВГВ на мышах, такие как создание трансгенных мышей, чувствительных к ВГВ человека (ВГВ tg мыши), гидродинамическая инъекция (HDI) геномов ВГВ мышам или создание мышей с гуманизированной печенью и/или гуманизированной иммунной системой и внутривенное введение вирусных векторов на основе аденовирусов, содержащих геномы ВГВ (Ad-HBV), или аденоассоциированного вируса (AAV-HBV) иммунокомпетентным мышам (см. обзор Dandri et al. al., 2017, *Best Practices Clin Gastroenterol* 31, 273-279). При использовании мышей, трансгенных по полному геному ВГВ, может быть продемонстрирована способность мышиних гепатоцитов продуцировать инфекционные вирионы ВГВ (Guidotti et al., 1995, *J. Virol.*, 69: 6158-6169). Поскольку трансгенные мыши иммунологически толерантны к вирусным белкам, причем у мышей, продуцирующих ВГВ, не наблюдается повреждение печени, эти исследования продемонстрировали, что ВГВ сам по себе не является цитопатическим. Мышей, трансгенных по ВГВ, использовали для исследования эффективности нескольких средств против ВГВ, таких как ингибиторы полимеразы и модификаторы сборки кор-белка (Weber et al., 2002, *Antiviral Research* 54 69-78; Julander et al., 2003, *Antivir. Res.*, 59: 155-161), тем самым подтвердив, что трансгенные по ВГВ мыши хорошо подходят для многих типов доклинических исследований противовирусных средств *in vivo*.

Как описано в публикации Paulsen et al., 2015, PLOSone, 10: e0144383, ВГВ-трансгенные мыши (Tg [HBV1.3 fsX-3'5']), несущие мутацию со сдвигом рамки считывания (GC) в положении 2916/2917, могут использоваться для демонстрации противовирусной активности модификаторов сборки кор-белка *in vivo*. Вкратце, перед

экспериментами мышей, трансгенных по ВГВ, проверяли на наличие ВГВ-специфической ДНК в сыворотке с помощью кПЦР (см. раздел "Определение ДНК ВГВ в супернатантах клеток НерAD38"). Каждая группа лечения состояла из пяти самцов и пяти самок животных возрастом примерно 10 недель с титром 10^7 - 10^8 вирионов в мл сыворотки. Соединения приготавливали в виде суспензии в подходящем растворителе, таком как 2% ДМСО/98% тилозы (0,5% метилцеллюлозы/99,5% PBS) или 50% ПЭГ400, и вводили животным перорально один - три раза/день в течение 10-дневного периода. Растворитель служил в качестве отрицательного контроля, тогда как 1 мкг/кг энтекавира в подходящем носителе являлся положительным контролем. Кровь получали путем ретробульбарной пункции при использовании испарителя изофлурана. Для сбора терминальной пункции сердца, крови или органов, через шесть часов после последней обработки мышам делали анестезию изофлураном и затем умерщвляли под воздействием CO_2 . Пробы крови после ретробульбарной (100-150 мкл) и сердечной пункции (400-500 мкл) собирали в пробирки Microvette 300 LH или Microvette 500 LH, соответственно, с последующим разделением плазмы при центрифугировании (10 мин, 2000 g, 4°C). Ткань печени забирали и быстро замораживали в жидком N_2 . Все образцы хранили при -80°C до следующего использования. Вирусную ДНК выделяли из 50 мкл плазмы или 25 мг ткани печени и элюировали 50 мкл буфера AE (плазма) при использовании набора DNeasy 96 Blood & Tissue Kit (Qiagen, Hilden) или 320 мкл буфера AE (ткань печени) при использовании набора DNeasy Tissue Kit (Qiagen, Hilden) в соответствии с инструкциями производителя. Элюированную вирусную ДНК подвергали кПЦР при использовании набора LightCycler 480 Probes Master PCR (Roche, Mannheim) в соответствии с инструкциями производителя для определения количества копий ВГВ. Используемые ВГВ-специфические праймеры включали прямой праймер 5'-CTG TAC CAA ACC TTC GGA CGG-3', обратный праймер 5'-AGG AGA AAC GGG CTG AGG C-3' и FAM-меченный зонд FAM-CCA TCA TCC TGG GCT TTC GGA AAA TT-BBQ. Один образец 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 FAM-меченного зонда). кПЦР выполняли на Roche LightCycler1480 при использовании следующего протокола: предварительное инкубирование в течение 1 мин при 95°C , амплификация: (10 сек при 95°C , 50 сек при 60°C , 1 сек при 70°C) $\times 45$ циклов, охлаждение 10 сек при 40°C . Стандартные кривые строили, как описано выше. Все образцы тестировали в двух экземплярах. Предел обнаружения анализа составляет ~ 50 копий ДНК ВГВ (при использовании стандартов от 250 до $2,5 \times 10^7$ копий). Результаты выражены в виде числа копий ДНК ВГВ/10 мкл плазмы или числа копий ДНК ВГВ/100 нг суммарной ДНК печени (нормализованной по отрицательному контролю).

В многочисленных исследованиях было показано, что не только трансгенные мыши являются подходящей моделью для подтверждения противовирусной активности новых химических соединений *in vivo*, и использование гидродинамической инъекции геномов ВГВ мышам, как и использование иммунодефицитных химерных мышей с

человеческой печени, инфицированных сывороткой ВГВ-положительных пациентов, также часто использовали для исследования профиля лекарственных средств против ВГВ (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, хронический гепатит В также успешно вызывали у иммунокомпетентных мышей путем инокуляции низких доз векторов на основе аденовирусов (Huang et al., 2012, Gastroenterology 142: 1447-1450) или аденоассоциированного вируса (AAV), содержащих геном ВГВ (Dion et al., 2013, J. Virol. 87: 5554-5563). Эти модели также можно использовать для демонстрации противовирусной активности новых средств против ВГВ in vivo.

Таблица 1: Анализ сборки капсида

В Таблице 1, "А" означает $IC_{50} < 5$ мкМ; "В" означает $5 \text{ мкМ} < IC_{50} < 10$ мкМ; "С" означает $IC_{50} < 100$ мкМ

Пример	Активность сборки
Пример 3	А
Пример 4	В
Пример 5	А
Пример 6	А
Пример 7	А
Пример 8	А
Пример 9	А
Пример 10	А
Пример 12	С
Пример 16	В
Пример 17	А
Пример 18	В
Пример 19	В
Пример 20	В

Пример 21	В
Пример 22	В
Пример 23	А
Пример 24	А
Пример 25	В
Пример 26	А
Пример 28	С
Пример 29	С
Пример 30	С
Пример 31	А
Пример 33	С
Пример 34	А
Пример 35	С
Пример 36	А
Пример 37	А
Пример 41	С
Пример 43	А
Пример 44	А
Пример 45	С
Пример 46	С
Пример 47	С
Пример 48	С

Пример 51	A
Пример 53	A

Таблица 2: Анализ репликации ВГВ

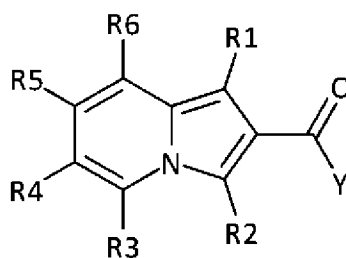
В Таблице 2 "+++" означает $EC_{50} < 1$ мкМ; "++" означает $1 \text{ мкМ} < EC_{50} < 10$ мкМ; "+" означает $EC_{50} < 100$ мкМ

Пример	Активность клеток
Пример 1	++
Пример 2	++
Пример 3	+++
Пример 4	+++
Пример 5	+++
Пример 6	+++
Пример 7	+++
Пример 8	++
Пример 9	+++
Пример 10	+++
Пример 11	++
Пример 12	++
Пример 16	++
Пример 17	+++
Пример 18	+++
Пример 19	+++
Пример 20	+++

Пример 21	+++
Пример 22	+++
Пример 23	+++
Пример 24	+++
Пример 25	+++
Пример 26	+++
Пример 49	++
Пример 50	+++
Пример 51	+++
Пример 52	+
Пример 53	+++

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:

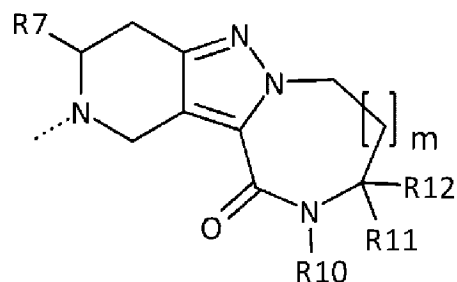
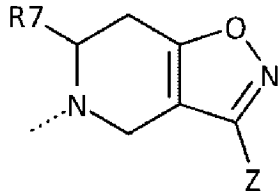
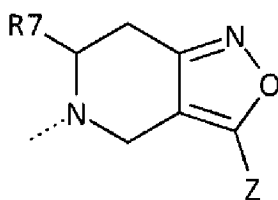
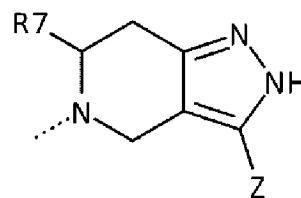
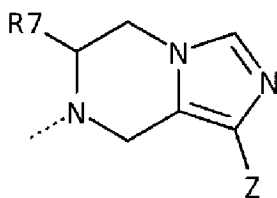
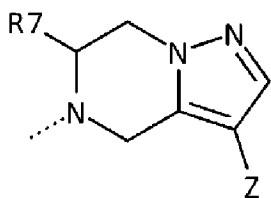


I

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил, триазолил, изоксазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиазолил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH, CF₃ и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH,

галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

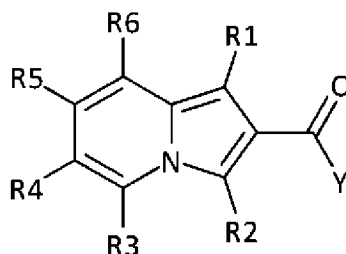
- m равно 0, 1, 2 или 3,

где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение Формулы I по п.1:

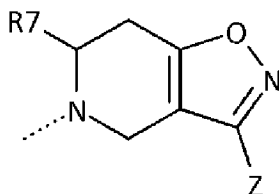
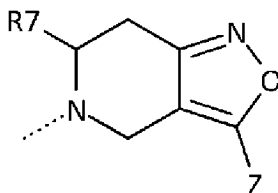
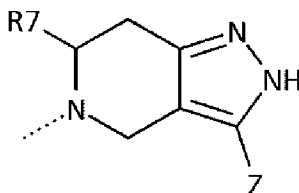
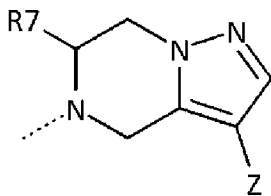


I

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил, триазолил, изоксазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилом, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, оксетанилом, тетрагидрофуранилом, тетрагидропиранилом, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2CH_2OH , CF_3 и CH_2OCHF_2 , где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

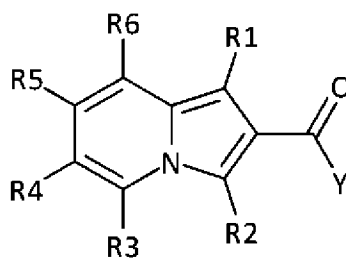
- m равно 0, 1, 2 или 3,

где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

3. Соединение Формулы I по п. 1

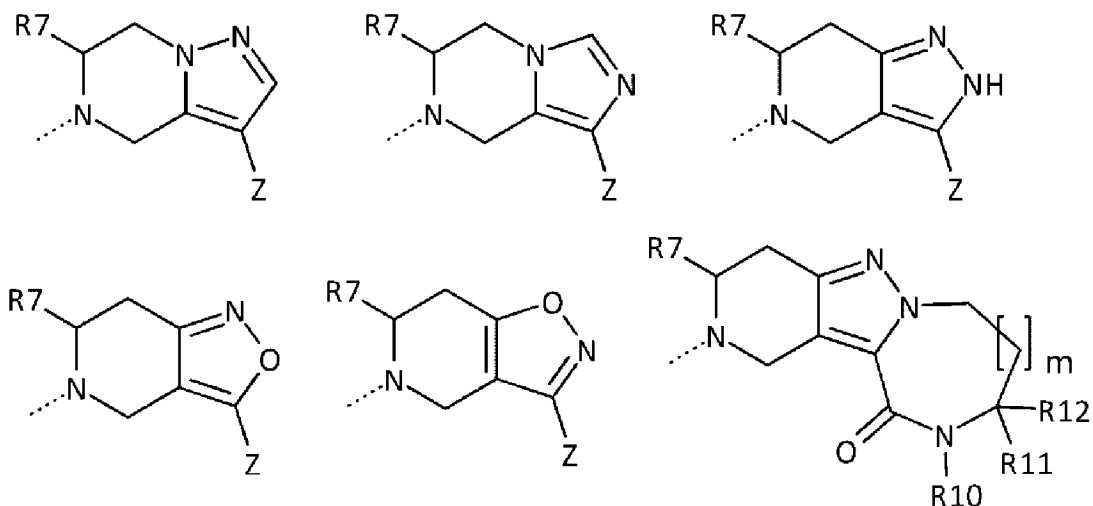


I

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CF_2H , C1-C4-алкил, CF_2CH_3 , циклопропил, циано и нитро

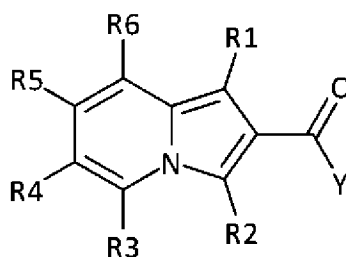
- Y выбран из группы, включающей



- R⁷ выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
 - Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b
 - R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
 - R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил, и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинилом, пиазинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
 - R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано
 - R₁₀ выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
 - R₁₁ и R₁₂ независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
 - R₁₁ и R₁₂ необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
 - m равно 0, 1, 2 или 3,
- где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и
 где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Соединение Формулы I по любому из пп.1-3:

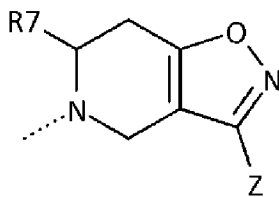
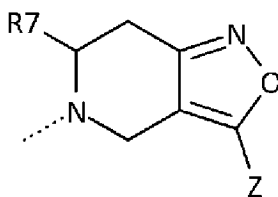
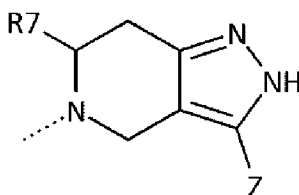
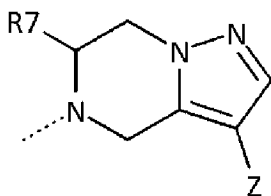


I

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- Y выбран из группы, включающей



- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- Z выбран из группы, включающей C3-C6-циклоалкил, C3-C7-гетероциклоалкил, тиазолил и C(=O)N(R)^a(R)^b

- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил, и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиразолилом, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано

- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил

- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца

- m равно 0, 1, 2 или 3,

где пунктирная линия представляет собой ковалентную связь между C(O) и Y, и

где гетероциклоалкил имеет 1 или 2 гетероатома, каждый из которых независимо выбран из N, O и S,

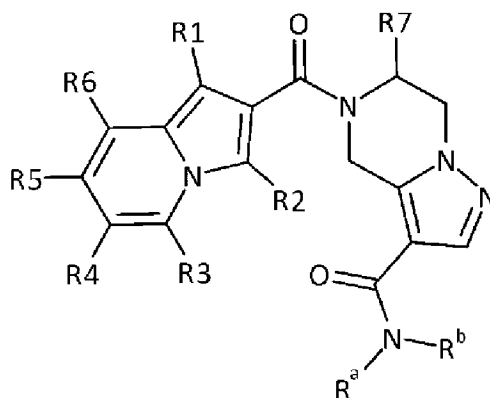
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

5. Соединение Формулы I по любому из пп.1-4,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где пролекарство выбрано из группы, состоящей из сложных эфиров и амидов, предпочтительно сложных алкильных эфиров жирных кислот.

6. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IIa:



IIa

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

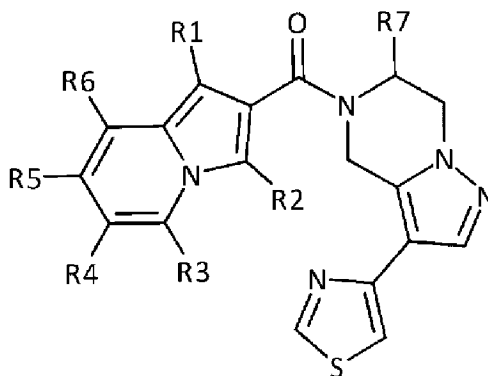
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиазолил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием С3-С7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 С3-С7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из ОН, галогена, карбокси и циано,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы Па,
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы Па,
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

7. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IIb:



IIb

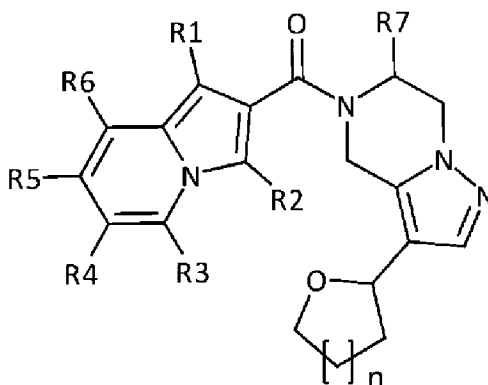
В КОТОРОМ

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₃CH₂, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы Пб,
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы Пб,
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

8. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IIc:



IIc

В котором

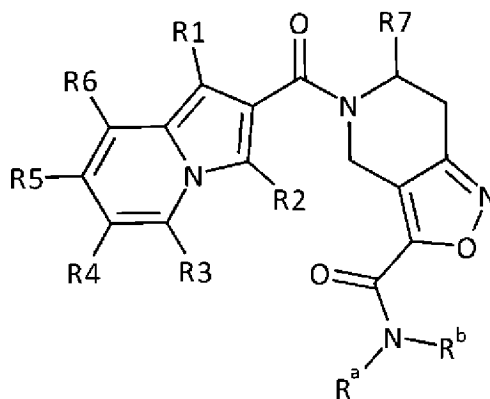
- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- n равно 0, 1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы Пс, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы Пс, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

9. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IIIa:



IIIa

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

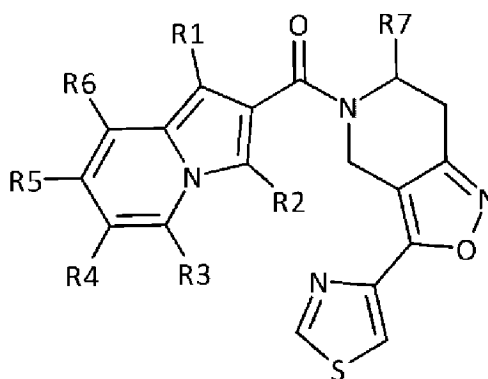
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил

- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IIIa, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IIIa, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

10. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IIIb:

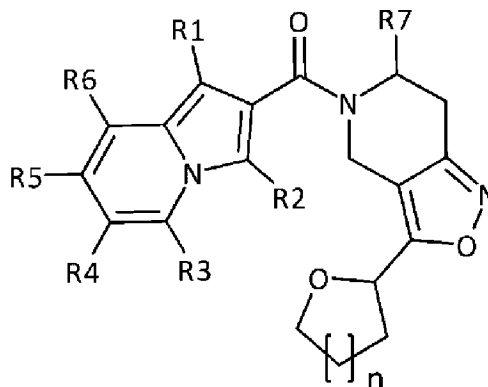
**IIIb**

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IIIb, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IIIb, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

11. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IIIc:

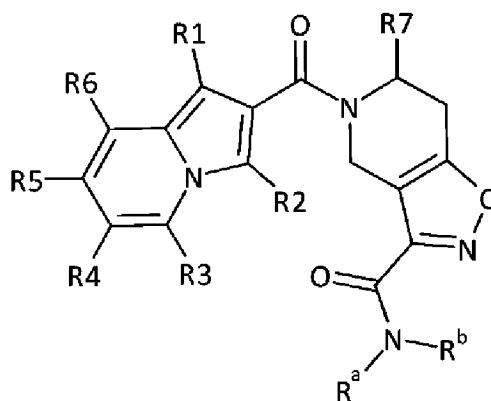
**IIIc**

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IIIc, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IIIc, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

12. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IVa:

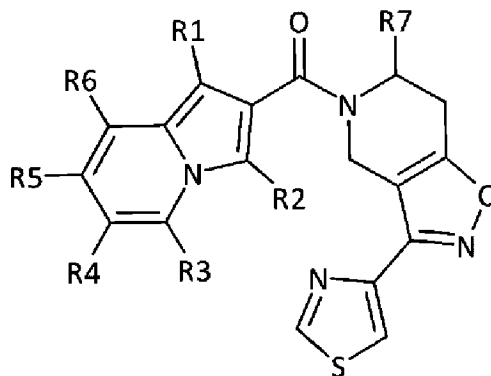
**IVa**

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил, и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиазинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолилом, изоксазолилом, имидазолилом, пиазолилом, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IVa, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IVa, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

13. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IVb:



IVb

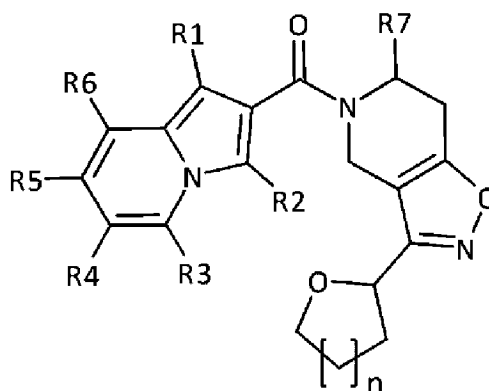
В КОТОРОМ

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IVb,
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IVb,
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

14. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы IVc:



IVc

В КОТОРОМ

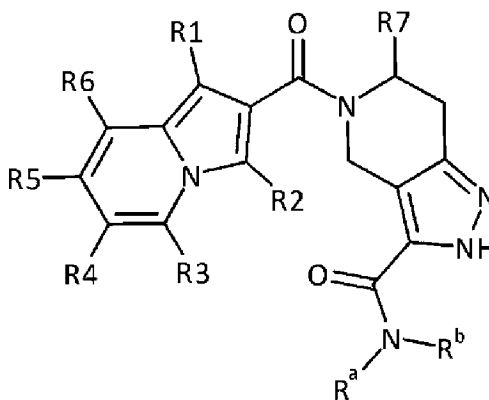
- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил

- n равно 0, 1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы IVc,
или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы IVc,
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

15. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы Va:

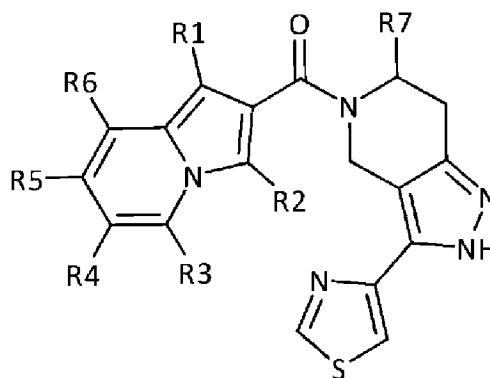
**Va**

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиазинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолином, изоксазолином, имидазолином, пиазолином, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиазолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена
- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы Va, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы Va, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

16. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы Vb:

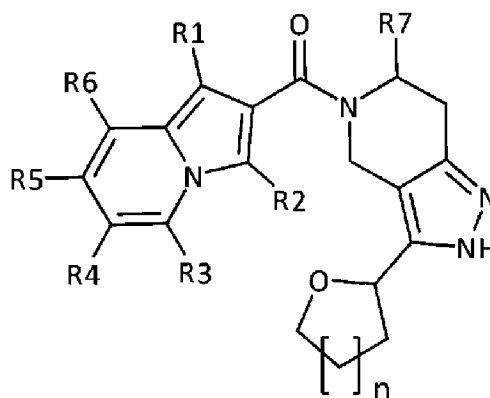


Vb

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
 - R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил,
- или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы Vb, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы Vb, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

17. Соединение Формулы I по любому из пп.1-5, которое является соединением Формулы Vc:

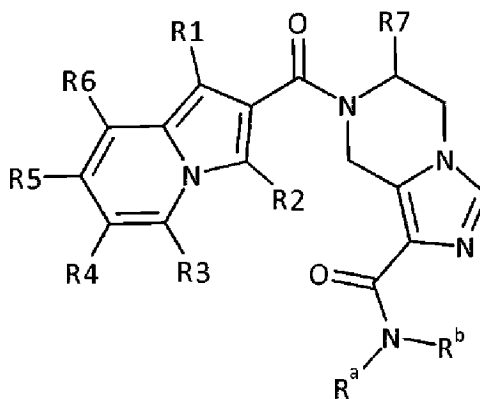
**Vc**

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы Vc, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы Vc, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

18. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 3 или 5, которое является соединением Формулы VIa:

**VIa**

в котором

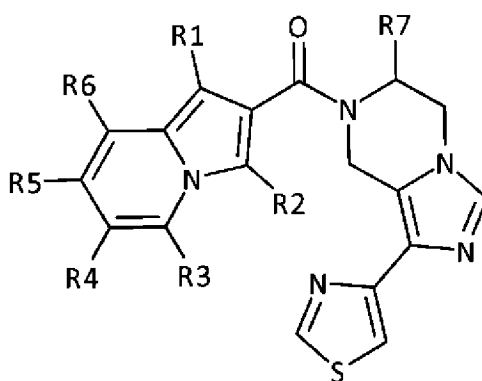
- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R^a выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R^b выбран из группы, включающей H, C1-C4-алкил, C1-C4-галогеналкил и C3-C6-циклоалкил, необязательно замещенные фенилом, пиридилем, пиримидинилом, пиразинилом, пиридазинилом, триазином, оксазолином, изоксазолином, имидазолином, пиразолином, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂CH₂OH и CH₂OCHF₂, где фенил, пиридил,

пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, триазинил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил и пиразолил необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C1-C4-алкила, карбокси и галогена

- R^a и R^b необязательно соединены с образованием C3-C7-гетероциклоалкильной кольцевой или гетеро-спироциклической кольцевой системы, состоящей из 2 или 3 C3-C7 колец, которые необязательно замещены 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, галогена, карбокси и циано,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы VIa, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы VIa, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

19. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 3 или 5, которое является соединением Формулы VIb



VIb

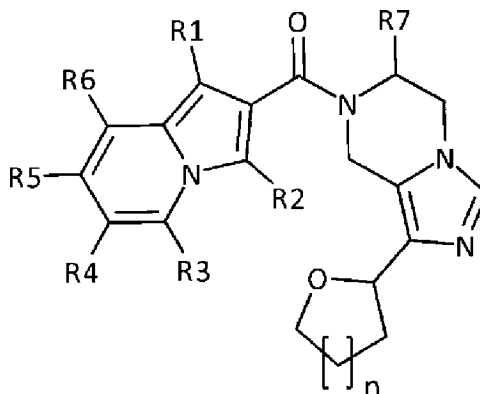
в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро

- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы VIb, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы VIb, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

20. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 3 или 5, которое является соединением Формулы VIc:



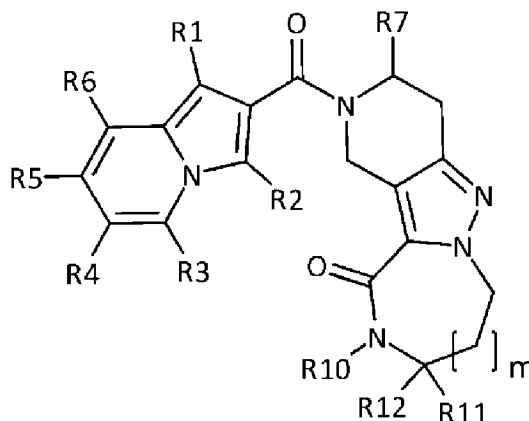
VIc

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- n равно 0, 1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы VIc, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы VIc, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

21. Соединение Формулы I по любому из пп.1, 3 или 5, которое является соединением Формулы VII:

**VII**

в котором

- R1, R2, R3, R4, R5 и R6, для каждого положения, независимо выбраны из группы, включающей H, F, Cl, Br, I, CF₃, CF₂H, C1-C4-алкил, CF₂CH₃, циклопропил, циано и нитро
- R7 выбран из группы, включающей H, D и C1-C4-алкил
- R10 выбран из группы, включающей H, метил, этил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 2-гидроксиэтил и циклопропил
- R11 и R12 независимо выбраны из группы, включающей H, метил и этил
- R11 и R12 необязательно соединены с образованием C3-C5-циклоалкильного кольца
- m равно 0, 1, 2 или 3,

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват соединения Формулы VII, или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство соединения Формулы VII, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

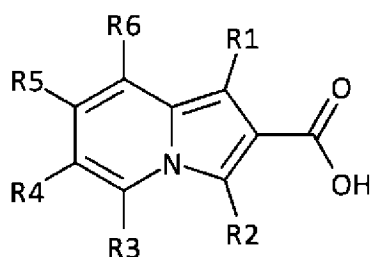
22. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, или гидрат указанного соединения или его фармацевтически приемлемая соль, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или гидрата для применения в профилактике или лечении инфекции ВГВ у субъекта.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-21

или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват или гидрат указанного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарство указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

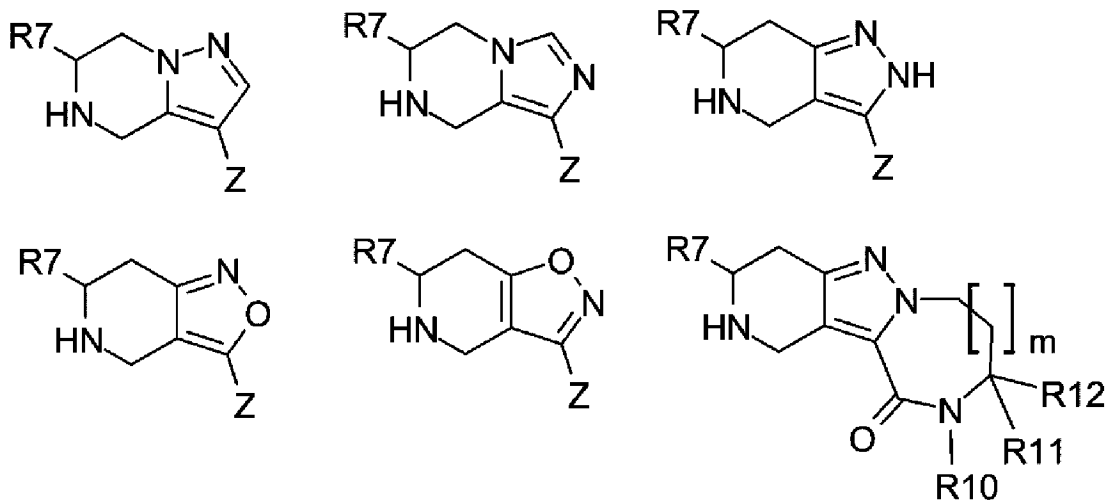
24. Способ лечения инфекции ВГВ у нуждающегося в этом индивидуума, включающий введение такому индивидууму терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата указанного соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или пролекарства указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата или гидрата.

25. Способ получения соединения Формулы I, как определено в п.1, путем взаимодействия соединения Формулы VIII:



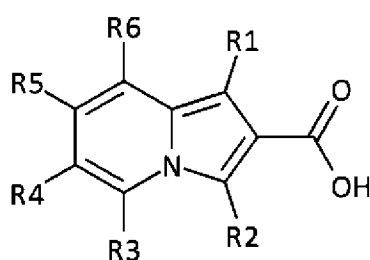
VIII

в котором R1, R2, R3, R4, R5 и R6 имеют значения, определенные в п.1, с соединением, выбранным из:



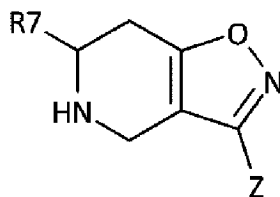
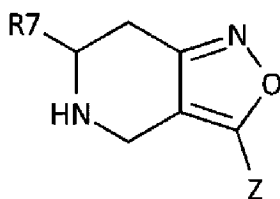
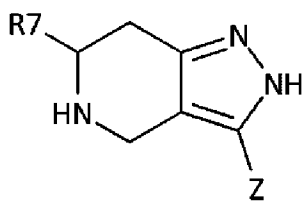
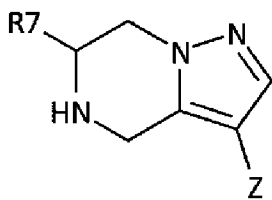
в котором R7, R10, R11, R12, m и Z имеют значения, определенные в п.1.

26. Способ получения соединения Формулы I по п.25 путем взаимодействия соединения Формулы VIII:



VIII

в котором R1, R2, R3, R4, R5 и R6 имеют значения, определенные в п.1, с соединением, выбранным из:



в котором R7, R10, R11, R12, m и Z имеют значения, определенные в п.1.

По доверенности